

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DISIPAL**

Orfenadrina cloridrato

50 mg compresse rivestite con film

**Ecupharma S.r.l.**

**Numero di AIC: 013013**



**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per DISIPAL compresse rivestite con film. Esso spiega come DISIPAL compresse rivestite con film è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare DISIPAL compresse rivestite con film.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di DISIPAL compresse rivestite con film i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM E A COSA SERVE?**

DISIPAL compresse rivestite con film è un medicinale contenente il principio attivo orfenadrina ed è disponibile come compresse rivestite con film contenenti 50 mg di orfenadrina cloridrato, pari a 44,039 mg di orfenadrina.

DISIPAL compresse rivestite con film è autorizzato con le seguenti indicazioni terapeutiche:

* Malattia e sindrome di Parkinson
* Effetti collaterali e sindrome extrapiramidale da neurolettici
* Sindromi vertiginose
* Contratture spastiche e dolorose della muscolatura scheletrica.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di DISIPAL compresse rivestite con film.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM?**

DISIPAL compresse rivestite con film è un medicinale soggetto a ricetta medica ripetibile (RR).

La posologia varia in base al tipo di indicazione terapeutica per cui è prescritto, come di seguito indicato.

*Malattia di Parkinson*

Iniziare con 2-3 compresse con film al giorno ed aumentare gradualmente (1 compressa rivestita con film ogni 3 giorni) fino a raggiungere l'effetto ottimale. La posologia ottimale va determinata individualmente ed è in genere di 4-5 compresse rivestite con film al giorno. A giudizio del medico può essere aumentata fino a 6-8 compresse rivestite con film al giorno. Il passaggio da altri preparati antiparkinsoniani ad attività anticolinergica a DISIPAL compresse rivestite con film va fatto sostituendo gradualmente (1 compressa rivestita con film per volta ogni 3 giorni) DISIPAL compresse rivestite con film al preparato usato in precedenza.

*Effetti collaterali e sindrome extrapiramidale da neurolettici*

Da 2 a 6 compresse rivestite con film al giorno, adattando la posologia caso per caso.

*Sindromi vertiginose*

Iniziare con 1 compressa rivestita con film al giorno aumentando gradualmente a 3 compresse rivestite con film al giorno a seconda della gravità della sintomatologia.

*Contratture della muscolatura scheletrica*

Nella maggior parte dei casi è sufficiente la posologia di 3 compresse rivestite con film al giorno.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di DISIPAL compresse rivestite con film sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home).

**3) COME FUNZIONA DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM?**

DISIPAL compresse rivestite con film, il cui codice ATC è N04AB02, contiene il principio attivo orfenadrina avente potente attività anticolinergica che si esplica prevalentemente a livello diencefalico. Al pari della scopolamina, l'orfenadrina blocca i recettori muscarinici dell'acetilcolina striatale ed inibisce il reuptake attivo di dopamina, potenziando, in tal modo, l'attività della L-Dopa quando i due farmaci vengono somministrati in associazione. Nel corso di studi sulla biochimica cerebrale, è stato dimostrato che l'orfenadrina riduce i livelli di acetilcolina nel cervello di ratto. Tale attività si affianca a quella anticolinergica recettoriale. L'orfenadrina inibisce la ricaptazione delle amine biogene (dopamina, serotonina, noradrenalina) con conseguente miglioramento della trasmissione nervosa a livello delle aree cerebrali interessate. Il potenziamento dell'attività serotoninergica e noradrenergica da parte dell'orfenadrina è importante non soltanto in relazione all'effetto antiparkinsoniano ma anche a quello psicoanalettico osservato nell'uomo. L'orfenadrina trova anche indicazione come antivertiginoso in quanto abolisce l'iperattività delle strutture e delle vie nervose interessate all'equilibrio e all'orientamento, nonché come decontratturante della muscolatura scheletrica.

**4) COME È STATO STUDIATO DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM?**

Poiché DISIPAL compresse rivestite con film contiene un principio attivo noto e già autorizzato per il medicinale DISIPAL, sono stati presentati studi di comparazione in vitro al fine di dimostrare l’equivalenza terapeutica delle due forme farmaceutiche e pertanto non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM?**

DISIPAL compresse rivestite con film è un medicinale contenente un principio attivo noto, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del DISIPAL.

**6) PERCHE’ DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 7, 8, 9 e 10 settembre 2021, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di DISIPAL compresse rivestite con film sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a DISIPAL compresse rivestite con film.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DISIPAL COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

Il **9 novembre 2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di DISIPAL compresse rivestite con film.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con DISIPAL compresse rivestite con film si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 11/11/2021.



**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale DISIPAL compresse rivestite con film il 9 novembre 2021.

DISIPAL compresse rivestite con film è un medicinale soggetto a ricetta medica ripetibile (RR).

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale DISIPAL compresse rivestite con film è stata presentata ai sensi dell’art. 8.3 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

DISIPAL compresse rivestite con film, il cui codice è ATC N04AB02, contiene il principio attivo orfenadrina avente potente attività anticolinergica che si esplica prevalentemente a livello diencefalico. Al pari della scopolamina, l'orfenadrina blocca i recettori muscarinici dell'acetilcolina striatale ed inibisce il reuptake attivo di dopamina, potenziando, in tal modo, l'attività della L-Dopa quando i due farmaci vengono somministrati in associazione. Nel corso di studi sulla biochimica cerebrale, è stato dimostrato che l'orfenadrina riduce i livelli di acetilcolina nel cervello di ratto. Tale attività si affianca a quella anticolinergica recettoriale. L'orfenadrina inibisce la ricaptazione delle amine biogene (dopamina, serotonina, noradrenalina) con conseguente miglioramento della trasmissione nervosa a livello delle aree cerebrali interessate. Il potenziamento dell'attività serotoninergica e noradrenergica da parte dell'orfenadrina è importante non soltanto in relazione all'effetto antiparkinsoniano ma anche a quello psicoanalettico osservato nell'uomo. L'orfenadrina trova anche indicazione come antivertiginoso in quanto abolisce l'iperattività delle strutture e delle vie nervose interessate all'equilibrio e all'orientamento, nonché come decontratturante della muscolatura scheletrica.

DISIPAL compresse rivestite con film è disponibile come compresse rivestite con film contenenti 50 mg di orfenadrina cloridrato, pari a 44,039 mg di orfenadrina. DISIPAL compresse rivestite con film è autorizzato con le seguenti indicazioni terapeutiche:

* Malattia e sindrome di Parkinson
* Effetti collaterali e sindrome extrapiramidale da neurolettici
* Sindromi vertiginose
* Contratture spastiche e dolorose della muscolatura scheletrica.

Poiché DISIPAL compresse rivestite con film contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché DISIPAL compresse rivestite con film contiene un principio attivo già autorizzato per il medicinale DISIPAL e pertanto sono stati presentati studi di comparazione in vitro al fine di dimostrare l’equivalenza terapeutica delle due forme farmaceutiche.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente.

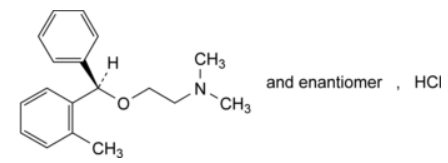
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto DISIPAL compresse rivestite con film contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

Nome chimico:(*RS*)*-N,N*-Dimethyl-2-[(2-methylphenyl)phenylmethoxy]ethanamine hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C18H24ClNO

Peso molecolare: 305,9 g/mol

CAS: 341-69-5

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: altamente solubile in acqua e in etanolo 96%.

Il principio attivo orfenadrina cloridrato è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto ha presentato un ASMF, già valutato nell’ambito dell’autorizzazione del DISIPAL compresse rivestite.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi. I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

DISIPAL è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 50 mg di orfenadrina cloridrato, pari a 44,039 mg di orfenadrina. Gli eccipienti costituenti il nucleo della compressa sono: cellulosa microcristallina (PH 101), magnesio stearato, amido di mais pregelatinizzato, acido stearico, silice colloidale anidra; gli eccipienti costituenti il film di rivestimento sono: talco, ipromellosa, saccarosio, biossido di titanio (E171), carbonato di calcio, ossido di ferro giallo (E172), giallo tramonto FCF (E110), tartrazina (E102), cera carnauba, cera d’api, acqua, gommalacca.

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea ad eccezione di alcuni eccipienti facenti parte del film di rivestimento, per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

DISIPAL compresse rivestite con film è disponibile in una confezione costituita da un astuccio di cartone da 50 compresse rivestite con film in blister di PVC/PVDC/Al. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità per il prodotto integro pari a 3 anni, con la precauzione di tenere il blister nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di DISIPAL compresse rivestite con film è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di DISIPAL compresse rivestite con film dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto DISIPAL compresse rivestite con film contiene un principio attivo noto e di uso consolidato. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del principio attivo orfenadrina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

DISIPAL compresse rivestite con film è indicato per:

* Malattia e sindrome di Parkinson
* Effetti collaterali e sindrome extrapiramidale da neurolettici
* Sindromi vertiginose
* Contratture spastiche e dolorose della muscolatura scheletrica

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di DISIPAL è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

Non è stato presentato un nuovo RMP per DISIPAL compresse rivestite con film, in quanto contiene un principio attivo noto proposto per le stesse indicazioni terapeutiche, posologia e target di pazienti già autorizzati per DISIPAL.

**CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di DISIPAL compresse rivestite con film è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).