

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DICLOART**

(DICLOFENAC EPOLAMINA)

**SKILLPHARMA S.R.L.**

**Numero di AIC:** **047665**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Dicloart i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È DICLOART E A COSA SERVE?**

Dicloart è un medicinale contenente il principio attivo Diclofenac epolamina ed è disponibile in capsule molli contenenti un dosaggio equivalente a 12,5 mg e 25 mg di Diclofenac potassico.

Dicloart è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Voltaren Dolo Liquid, già autorizzato in Germania.

Dicloart si usa per offrire un sollievo sintomatico a breve termine nelle seguenti situazioni: dolore da lieve a moderato (come mal di testa, mal di denti, dolori mestruali, dolori reumatici e dolori muscolari).

**2) COME È PRESCRITTO/USATO DICLOART?**

Dicloart è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Per Dicloart 12,5 mg la dose iniziale è di 1 o 2 capsule, seguita se necessario da 1 o 2 capsule ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 6 nell’arco di 24 ore.

Per Dicloart 25 mg la dose iniziale è di 1 capsula, seguita se necessario da 1 capsula ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 3 nell’arco di 24 ore.

DICLOART non deve essere preso per più di 3 giorni.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei pazienti con gravi problemi al rene o al fegato.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 14 anni di età.

Le capsule devono essere assunte intere con un sorso d’acqua, a stomaco vuoto.

**3) COME FUNZIONA DICLOART?**

Dicloart, il cui codice ATC è M01AB05 contiene il principio attivo Diclofenac Epolamina che appartiene alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Questo medicinale è un antidolorifico che può anche ridurre l’infiammazione e il gonfiore.

**4) COME È STATO STUDIATO DICLOART?**

Poiché Dicloart è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Voltaren Dolo Liquid. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI DICLOART?**

Dicloart è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Dicloart si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ DICLOART E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 11, 12 e 13 novembre 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Voltaren Dolo Liquid, i benefici di Dicloart 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 C-bis.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI DICLOART?**

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 Dicloart.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DICLOART**

Il **23/12/2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Dicloart.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

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

Questo riassunto è stato redatto in data 05/01/2021.

**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 a SKILLPHARMA S.R.L. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Dicloart il **23/12/2020.**

Dicloart è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Dicloart è un medicinale contenente un principio attivo diclofenac epolamina noto e presente/i nel medicinale di riferimento Voltaren Dolo Liquid autorizzato in Germania da più di 10 anni.

Dicloart, il cui codice ATC è M01AB05, contiene il principio attivo diclofenac epolamina. E’ un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) che negli usuali modelli animali sperimentali dell’infiammazione ha mostrato di esercitare la propria azione inibendo la sintesi delle prostaglandine. Nell’uomo, diclofenac riduce il dolore, il gonfiore e la febbre correlati all’infiammazione. Diclofenac inibisce inoltre l’aggregazione piastrinica indotta da ADP e collagene. L’effetto antinfiammatorio di diclofenac è dovuto all’inibizione della cicloossigenasi nel sito di azione. Inoltre, diclofenac agisce, come altri analgesici, mediante un effetto analgesico e antipiretico centrale.

Dicloart è utilizzato per il trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato (quali cefalea, mal di denti, dolori mestruali, dolori reumatici e dolori muscolari)

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Dicloart e quelli del medicinale di riferimento Voltaren Dolo autorizzato in Europa.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

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. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Dicloart 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 Diclofenac epolamina**

Nome chimico2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]phenylacetate 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine salt

Struttura:

******

Formula molecolare: C20H24Cl2N2O3

Peso molecolare: 411,3 g/mol

CAS: [119623-66-4]

Aspetto: Polvere cristallina dal bianco all'avorio di sapore amaro e con leggero odore di ammina.

Solubilità: Facilmente solubile in acqua. Solubile in etanolo, metanolo e cloroformio, insolubile in etere di petrolio ed esano.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

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. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

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. Il confezionamento primario è costituito da fusti con doppio strato interno di sacchetti di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Dicloart è disponibile in capsule molli contenenti 12,5 mg e 25 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono:

Contenuto della capsula: Macrogol 600, Glicerolo anidro, Acqua purificata

Capsula: Gelatina, Glicerolo anidro, Sorbitolo liquido, parzialmente disidratato (E420), Acqua purificata, Idrossipropilbetadex, Sodio idrossido.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso.

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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze e al profilo di dissoluzione rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono 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 i diversi dosaggi del 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**

Dicloart è confezionato in blister di PVC/PE/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 di 3 anni con conservazione a temperatura non superiore a 25°C e al riparo dalla luce e dall’umidità.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di Diclofenac epolamina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di diclofenac epolamina.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Dicloart è utilizzato per il trattamento sintomatico a breve termine di: dolore da lieve a moderato (quali cefalea, mal di denti, dolori mestruali, dolori reumatici e dolori muscolari).

**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>).

**Tossicologia**

La tossicologia di diclofenac epolaminaè ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di diclofenac è ben conosciuta. Dicloart contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Voltaren Dolo autorizzato in Europa da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Dicloart contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Voltaren Dolo autorizzato in Europa da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Dicloart e quelli del medicinale di riferimento Voltaren Dolo.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore da 25 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 102 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 8 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di diclofenac sono stati determinati mediante un metodo analitico opportunamente convalidato.

Per diclofenac sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

102 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 102 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, non si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Diclofenac** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 647.63 + 181.68 | 654.96 + 177.41 | 98.66% | 96.54 – 100.82% |
| **AUC0-∞** | 663.33 + 181.86 | 669.31 + 177.67 | 98.89% | 96.84 – 100.99% |
| **Cmax** | 1129.01 + 433.60 | 1056.68 +448.70 | 107.44% | 98.98 – 116.63% |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**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 Dicloart è ben conosciuto.

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

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Dicloart.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Dicloart sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Dicloart è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **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 Dicloart è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Dicloart e il medicinale di riferimento Voltaren Dolo sono bioequivalenti.

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>).