****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**Ibumenol**

Ibuprofene

400 mg compresse rivestite con film

**WELCOME PHARMA S.p.A.**

**Numero di AIC: 046780**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

IBUMENOL è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile come compresse rivestite con film contenenti ciascuna 400 mg di principio attivo.

IBUMENOL è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, BRUFEN, già autorizzato in Italia.

IBUMENOL è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

Trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata, come cefalea, mal di denti e dismenorrea.

Trattamento sintomatico di breve durata della febbre.

Raccomandato per adulti e adolescenti con peso corporeo pari o superiore a 40 kg (di età pari o superiore ai 12 anni).

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

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

IBUMENOL è un medicinale da banco o di automedicazione (OTC).

L’uso di IBUMENOL deve essere di breve durata.

* La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi.
* Gli adulti devono rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano o se è richiesto l’uso del medicinale per più di 3 giorni in caso di febbre o più di 4 giorni in caso di dolore. Consultare il medico se negli adolescenti di età superiore ai 12 anni i sintomi peggiorano oppure se l’uso di questo medicinale è necessario per più di 3 giorni.

Adulti e adolescenti con peso corporeo pari o superiore a 40 kg (di età pari o superiore ai 12 anni):

* La dose iniziale è di 1 compressa di IBUMENOL 400 mg. Se necessario è possibile assumere una ulteriore compressa. L’ intervallo tra le dosi deve essere scelto in linea con i sintomi osservati e la massima dose giornaliera raccomandata e non deve essere inferiore a sei ore. Non superare la dose di 1200 mg (3 compresse di IBUMENOL 400 mg) nelle 24 ore.

Bambini di età inferiore ai 12 anni e adolescenti con peso corporeo < 40 kg:

* La sicurezza e l’efficacia di IBUMENOL 400 mg compresse al di sotto dei 12 anni non è stata ancora stabilita e pertanto sono controindicate nei bambini di età inferiore ai 12 anni e adolescenti con peso corporeo inferiore ai 40 kg.

Anziani:

* Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Pazienti con compromissione renale:

* Nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzione renale, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione renale deve essere monitorata. L’uso di IBUMENOL è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave.

Pazienti con compromissione epatica:

* Nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzionalità epatica, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione epatica deve essere monitorata. IBUMENOL è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

Uso orale.

Le compresse devono essere assunte con abbondante acqua. Per evitare fastidio orale ed irritazione della gola le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate, rotte o succhiate.

Si consiglia l’assunzione durante i pasti, particolarmente alle persone che hanno lo stomaco delicato.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di **IBUMENOL** sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**3) COME FUNZIONA IBUMENOL?**

IBUMENOL, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene il cui meccanismo d’azione, come per altri antinfiammatori non steroidei, è legato all’inibizione reversibile della sintesi delle prostaglandine e di altre sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue e degli eventuali stati febbrili associati.

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

Poiché IBUMENOL compressa rivestita con film è un medicinale generico è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento NEOBRUFEN (auto-generico di BRUFEN con identica composizione). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

IBUMENOL 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.

**6) PERCHE’ IBUMENOL È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 9-11 dicembre 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di IBUMENOL 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, Determina n. AAM/A.I.C. n. 119 del 28 luglio 2021 - GU Serie generale - n. 198 del 19 agosto 2021).

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

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 IBUMENOL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A IBUMENOL**

Il 28 luglio 2021 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di IBUMENOL nella presentazione da 400 mg compressa rivestita con film.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con IBUMENOL 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 25/11/2021.



**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 IBUMENOL il 28 luglio 2021.

IBUMENOL è un medicinale da banco o di automedicazione (OTC).

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale IBUMENOL è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i..

IBUMENOL, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene, un antinfiammatorio non steroideo con proprietà antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L’ibuprofene inibisce l’enzima ciclossigenasi, responsabile della conversione dell’acido arachidonico in endoperossidi ciclici, riducendo così la sintesi dei trombossani, prostaciclina e prostaglandine.

IBUMENOL è disponibile come compresse rivestite con film contenenti ciascuna 400 mg di principio attivo. IBUMENOL è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

Trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata, come cefalea, mal di denti e dismenorrea.

Trattamento sintomatico di breve durata della febbre.

Raccomandato per adulti e adolescenti con peso corporeo pari o superiore a 40 kg (di età pari o superiore ai 12 anni).

Poiché IBUMENOL contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento BRUFEN è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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.

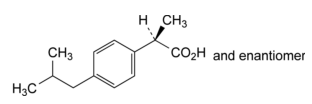
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto IBUMENOL contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; 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: (2RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.

Struttura:



Formula molecolare: C13H18O2

Peso molecolare: 206,3 g/mol

CAS: [15687-27-1]

Aspetto: Polvere bianca cristallina o cristalli incolori. Non igroscopico

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in acetone, metanolo e cloruro di metilene. Si scioglie in soluzioni diluite di idrossidi alcalini e carbonati.

Il principio attivo ibuprofene è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

IBUMENOL è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 400 mg di ibuprofene. Gli eccipienti sono: Ipromellosa, croscarmellosa sodica, lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, silice colloidale anidra, magnesio stearato, titanio biossido (E 171), talco, glicole propilenico (E 1520).

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea. 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 il relativo *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**

IBUMENOL è disponibile in una confezione da 20 compresse in blister Al/PVC/PVDC.

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 l’indicazione di non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto IBUMENOL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento BRUFEN è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

IBUMENOL è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

* Trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata, come cefalea, mal di denti e dismenorrea.
* Trattamento sintomatico di breve durata della febbre.
* Raccomandato per adulti e adolescenti con peso corporeo pari o superiore a 40 kg (di età pari o superiore ai 12 anni).

**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>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ibuprofene è ben conosciuta. Con l’eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto IBUMENOL contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Brufen autorizzato in Italia 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 ibuprofene 600 mg compresse rivestite con film e quelli del medicinale di riferimento Neobrufen 600 mg compresse rivestite con film, Abbott Laboratories S.A., Spagna).

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 dosaggio maggiore 600 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 24 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 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di ibuprofene sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC- MS opportunamente convalidato.

Sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata e λz. 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

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

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 4 eventi avversi (cefalea) correlati al trattamento in 2 soggetti. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **R Ibuprofene**  **Dose (1 x 600 mg compresse rivestite con film** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 73.68 ± 18.12 | 76.45 ± 17.50 | 95.86 | 89.55 -102.63 |
| **AUC0-∞** | 74.37 ± 18.37 | 77.14 ± 17.61 | 95.84 | 89.51 – 102.62 |
| **Cmax** | 21.60 ± 3.90 | 21.71 ± 4.88 | 100.45 | 94.97 – 106.25 |
| **Tmax** | 1.50  (0.5 – 5.00) | 1.63  (0.5 – 3.5) | - | - |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **S Ibuprofene**  **Dose (1 x 600 mg compresse rivestite con film)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 82.10 ± 18.63 | 80.50 ± 17.39 | 101.79 | 98.11 -105.60 |
| **AUC0-∞** | 85.64 ± 21.03 | 84.33 ± 19.94 | 101.34 | 97.51 -105.32 |
| **Cmax** | 21.25 ± 4.18 | 20.71 ± 3.77 | 102.43 | 94.98 – 110.46 |
| **Tmax** | 1.63  (0.75 – 5.00) | 1.75  (0.5 – 3.5) | - | - |

*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 IBUMENOL è ben conosciuto.

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

È 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 IBUMENOL.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Perforazione, ulcerazione e sanguinamento gastro-intestinale  Chiusura prematura del dotto arterioso fetale (uso durante il terzo trimestre di gravidanza)  Reazioni di ipersensibilità  Broncospasmo in pazienti con asma o malattia allergica  Malattie cardio-renali  Eventi trombotici arteriosi (infarto miocardico e ictus) (a 2400 mg/giorno)  Prolungamento del tempo di sanguinamento/coagulazione  Reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e la sindrome DRESS.  Tossicità renale  Patologie epatiche  Meningite asettica (in pazienti con lupus eritematoso sistemico e malattie del tessuto connettivo mista) |
| Rischi potenziali importanti | Malformazione cardiaca fetale, gastroschisi e aborto (uso nelle prime fasi della gravidanza)  Compromissione della fertilità femminile  Ruolo dei FANS sul peggioramento del decorso delle infezioni  Uso improprio (per es. uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni) |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

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 per IBUMENOL non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

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

Il rapporto beneficio/rischio di IBUMENOL 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 IBUMENOL 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 IBUMENOL e il medicinale di riferimento NEOBRUFEN 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>).