

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**IBUDOL**

(Ibuprofene)

**Ditta Epifarma S.r.l.**

**Numero di AIC: 046562**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

IBUDOL è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile come:

compresse rivestite contenenti 200 mg di principio attivo.

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

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 Moment.

IBUDOL contiene ibuprofene, un medicinale che appartiene alla classe degli analgesici-antinfiammatori, cioè farmaci che combattono il dolore e l’infiammazione.

IBUDOL è utilizzato, negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni, per:

- Il trattamento di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali);

- La riduzione dei sintomi degli stati febbrili ed influenzali.

E’ necessario rivolgersi al medico se il paziente non si sente meglio o se si sente peggio dopo 3 giorni di trattamento.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO IBUDOL**

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

La dose raccomandata in adulti e adolescenti oltre i 12 anni è 1-2 compresse, due-tre volte al giorno.

Dopo tre giorni di trattamento senza risultati apprezzabili si deve consultare il medico.

Deve essere usata la dose efficace più bassa per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi.

Se il paziente ha un’infezione, si deve rivolgere immediatamente al medico qualora i sintomi (per esempio febbre e dolore) persistano o peggiorino.

Non si devono superare le dosi di 6 compresse al giorno.

Nei pazienti anziani il dosaggio può essere più basso.

I pazienti che soffrono di una malattia dei reni e/o del fegato o del cuore, devono consultare il medico che stabilirà la dose adatta.

I pazienti che soffrono di una grave malattia del fegato, non devono prendere IBUDOL.

Uso negli adolescenti

I pazienti adolescenti devono consultare il medico nel caso l’uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni o nel caso di peggioramento della sintomatologia.

Le compresse devono essere prese aiutandosi con un bicchiere di acqua.

È possibile assumere IBUDOL a stomaco vuoto. Nei soggetti con problemi di tollerabilità gastrica, è preferibile assumere il medicinale a stomaco pieno.

**3) COME FUNZIONA IBUDOL?**

IBUDOL, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene che appartiene alla classe degli analgesici-antinfiammatori, cioè farmaci che combattono il dolore e l’infiammazione***.***

**4) COME È STATO STUDIATO IBUDOL?**

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

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

IBUDOL 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’ IBUDOL E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 6-8 giugno 2022, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Moment, i benefici di IBUDOL 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 Cbis.

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

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 IBUDOL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A IBUDOL**

Il 29/08/2022 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di IBUDOL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con IBUDOL 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 20/12/2022.

**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 Epifarma S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale IBUDOL il 29/08/2022.

IBUDOL 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.

IBUDOL è un medicinale contenente un principio attivo ibuprofene noto e presente nel medicinale di riferimento Moment autorizzato in Italia da più di 10 anni.

IBUDOL, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene appartenente alla classe dei farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei.

L’ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi perifericamente.

E’ un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici ad attività antinfiammatoria. L’attività analgesica è di tipo non narcotico.

IBUDOL è utilizzato per i dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali). Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili e influenzali.

IBUDOL è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test IBUDOL e quelli del medicinale di riferimento Moment autorizzato in Italia.

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

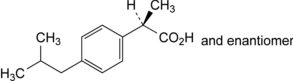
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto IBUDOL contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Ibuprofene**

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 cristallina bianca o biancastra o cristalli incolore.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, ampiamente solubile in acetone, metanolo e cloruro di metilene.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 48 mesi, quando confezionato in fusto in fibra con rivestimento in polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

IBUDOL è disponibile in compresse rivestite contenenti 200 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono:

**Nucleo della compressa:**

Amido di mais

Povidone

Sodio amido glicolato tipo A

Silice colloidale anidra

Talco

**Rivestimento:**

Ipromellosa

Macrogol 6000

Titanio diossido

Talco

Saccarosio

Acacia

Povidone

Magnesio carbonato leggero

Cera carnauba.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Moment. 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 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**

IBUDOL è confezionato in blister di PVC/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 senza nessuna condizione particolare di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche dell’ ibuprofene 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 dell’ ibuprofene.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

IBUDOL è utilizzato per i dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali). Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili e influenzali.

IBUDOL è indicato negli adulti e negli adolescenti 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>).

**Tossicologia**

La tossicologia dell’ibuprofene è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

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

**Studio di bioequivalenza**

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

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.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover, in dose singola a digiuno, condotto su 26 volontari sani. 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 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di ibuprofene sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per ibuprofene sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, Tmax, AUC0-∞, 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%) e se i valori della mediana e del range di Tmax tra test e reference sono comparabili, in accordo a quanto previsto dalla lineaguida “*Ibuprofen product-specific bioequivalence guidance - Scientific guideline*”.

Risultati

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

*Sicurezza*

Nel corso dello studio in 6 soggetti si sono manifestati 7 eventi avversi, nessuno dei quali correlati al trattamento. In particolare, è stata riscontrata cefalea. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ibuoprofene** | | | |
| **Parametro** | **Test**  **(Ibuprofene 200 mg)** | **Reference**  **(Moment 200 mg)** | **GMR (Geometric Means ratio) 90% Intervalli di confidenza** |
| **AUC0-t** (h\*μg/mL) | 76.719 | 75.883 | 101.10 (97.15 - 105.21) |
| **AUC0-∞ (**h\*μg/mL) | 77.802 | 77.365 | 100.56 (96.55 – 104.74) |
| **Cmax** (μg/mL) | 21.462 | 20.467 | 104.86 (95.22 - 115.48) |
| **Tmax** (h)\* | 1.01 (0.32 – 4.00) | 1.00 (0.50 – 4.00) |  |

*\*Mediana e range*

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità 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 IBUDOL 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 IBUDOL.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | - Ipersensibilità/reazioni allergiche  · Uso durante il terzo trimestre di gravidanza (Chiusura prematura del dotto arterioso)  · Emorragia gastrointestinale, Ulcerazione e Perforazione  · Eventi/disordini cardiovascolari  · Accidente cerebrovascolare  · Ipersensibilità ad altri FANS o a basse dosi di acido acetilsalicilico (aumento del sanguinamento gastrointestinale e/o ulcerazione a seguito di somministrazione concomitante)  · Disturbi ematologici  · Reazioni cutanee gravi incluse Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica, Dermatite esfoliativa  · Tossicità renale  · Compromissione epatica  · Broncospasmo in pazienti con asma o malattia allergica  · Meningite asettica (in pazienti con LES e Malattia del tessuto connettivo mista) |
| Rischi importanti potenziali | · Fertilità femminile ridotta  · Influenza dei FANS sul peggioramento del decorso delle infezioni  · Utilizzo durante le fasi precoci della gravidanza (malformazioni cardiache fetali, gastroschisi ed aborto spontaneo)  · Misuso (ad esempio uso in bambini di età inferiore ai 12 anni di età) |
| 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 non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

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

Il rapporto beneficio/rischio di IBUDOL 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 IBUDOL 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 IBUDOL e il medicinale di riferimento Moment 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>).