

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**NORITREN**

(Nortriptilina cloridrato)

**Lundbeck Italia S.p.A.**

**Numero di AIC: 048433**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

NORITREN è un medicinale contenente il principio attivo nortriptilina cloridrato ed è disponibile come:

compresse rivestite con film contenenti 10 mg e 25 mg di principio attivo;

NORITREN è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Noritren, già autorizzato in Finlandia.

NORITREN si usa per il trattamento della depressione.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO NORITREN?**

NORITREN può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose iniziale raccomandata negli adulti è generalmente di 25 mg da due a tre volte al giorno. Tale dose può essere gradualmente aumentata dal medico fino a 50 mg tre volte al giorno.

Nei pazienti anziani e con problemi al fegato, il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA NORITREN?**

NORITREN, il cui codice ATC è N06AA10 contiene il principio attivo nortriptilina cloridrato che appartiene alla classe degli antidepressivi triciclici e agisce favorendo la correzione di determinati squilibri chimici nel cervello che causano i sintomi della malattia.

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

Poiché NORITREN è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione e i due medicinali sono prodotti nella stessa officina farmaceutica, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza

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

NORITREN 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’ NORITREN E’ 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, come nel caso del medicinale di riferimento, i benefici di NORITREN 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 classificazione provvisoria Cnn.

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

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 NORITREN.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A NORITREN**

Il **13/01/2022** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di NORITREN.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con NORITREN 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 23/09/2022

**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 Lundbeck Italia S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale NORITREN il 13/01/2022.

NORITREN può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

NORITREN è un medicinale contenente un principio attivo nortriptilina cloridrato noto e presente nel medicinale di riferimento Noritren autorizzato in Finlandia da più di 10 anni.

NORITREN, il cui codice ATC è N06AA10, contiene il principio attivo nortriptilina cloridrato, un antidepressivo triciclico. Nortriptilina è anche il principale metabolita attivo dell'amitriptilina ed è un inibitore più potente della ricaptazione della noradrenalina che della ricaptazione della serotonina. Nortriptilina possiede un effetto antistaminergico piuttosto marcato e potenzia gli effetti delle catecolamine. Inoltre sopprime il sonno REM e aumenta il sonno a onde lente profondo.

NORITREN è utilizzato per il trattamento di:

- Episodi di depressione maggiore, singoli o ricorrenti

- Disturbo depressivo maggiore

Poiché NORITREN contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Noritren è autorizzato in Finlandia da oltre 10 anni; poiché NORITREN è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione e i due medicinali sono prodotti nella stessa officina farmaceutica è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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. 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 Noritren 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 Nortriptilina cloridrato**

Nome chimico10,11-Dihydro-N-methyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-Δ5, γ-propylamine hydrochloride

Struttura:

******

Formula molecolare: C19H21N . HCl

Peso molecolare: 299.84 g/mol

CAS: [894-71-3]

Aspetto: Polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: Solubile in alcool, cloruro di metilene e cloroformio; poco solubile in acqua

Il principio attivo 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 buste doppie, antistatiche di polietilene all'interno di fusti di plastica.

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 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

NORITREN è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg e 25 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono amido di mais, lattosio monoidrato, copovidone, glicerolo (85%), cellulosa microcristallina, talco, magnesio stearato, ipromellosa 5, macrogol 6000, titanio biossido (E 171).

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

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 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**

NORITREN è confezionato 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 di 5 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 NORITREN è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di NORITREN dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

NORITREN è utilizzato per il trattamento di:

- Episodi di depressione maggiore, singoli o ricorrenti

- Disturbo depressivo maggiore

**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 nortriptilina cloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**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 NORITREN è ben conosciuto; inoltre, per NORITREN è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto NORITREN è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione e i due medicinali sono prodotti nella stessa officina farmaceutica.

**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 NORITREN.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | nessuno |
| Rischi importanti potenziali | nessuno |
| Informazioni mancanti | nessuno |

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 NORITREN sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di NORITREN 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 NORITREN 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>).