

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**Norcapto**

(Nortriptilina cloridrato, Soluzione orale, 5 mg / mL)

**Neuraxpharm Italy S.p.A.**

**Numero di AIC: 047509**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Norcapto 5 mg/mL soluzione orale. Esso spiega come Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Norcapto 5 mg/mL soluzione orale.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Norcapto 5 mg/mL soluzione orale E A COSA SERVE?**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è un medicinale contenente il principio attivo nortriptilina ed è disponibile come:

soluzione orale contenente il principio attivo alla concentrazione di 5 mg/ml.

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Allegron, autorizzato in Gran Bretagna da almeno 8 anni. Norcapto 5 mg/mL soluzione orale può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale si usa per: ***trattamento di episodi di depressione***

**2) COME È PRESCRITTO/USATO Norcapto 5 mg/mL soluzione orale?**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata negli adulti è di 25 mg, 3-4 volte al giorno. In alternativa, la dose può essere somministrata una volta al giorno, in genere alla sera. La dose dovrebbe iniziare ad un livello basso, ad esempio 10 mg, 3-4 volte al giorno, ed essere poi aumentata gradualmente secondo necessità. La dose massima è di 150 mg al giorno.

Nei pazienti anziani e negli adolescenti la dose raccomandata è di 30-50 mg al giorno in dosi divise. Il trattamento può iniziare con 10 mg 3 volte al giorno.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 6 anni, nelle madri in allattamento, in pazienti con gravi patologie epatiche, mania, infarto miocardico recente, qualsiasi grado di blocco della conduzione cardiaca o disturbi del ritmo cardiaco.

La soluzione orale va assunta tal quale dopo averla prelevata con la siringa per somministrazione orale inclusa nella confezione.

**3) COME FUNZIONA Norcapto 5 mg/mL soluzione orale?**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale, il cui codice ATC è N06AA10 contiene il principio attivo nortriptilina che appartiene alla classe degli antidepressivi triciclici e agisce tramite l’inibizione selettiva della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina.

**4) COME È STATO STUDIATO Norcapto 5 mg/mL soluzione orale?**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Allegron 25 mg compresse. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Norcapto 5 mg/mL soluzione orale?**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale 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’ Norcapto 5 mg/mL soluzione orale È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 11, 12 e 13 gennaio 2023, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Allegron, i benefici di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale 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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale?**

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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Norcapto 5 mg/mL soluzione orale**

Il 14 giugno 2023 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Norcapto 5 mg/mL soluzione orale 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 30.11.2023

**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 Neuraxpharm Italy S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Norcapto 5 mg/mL soluzione orale il 14 giugno 2023.

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata come domanda di Estensione dell'AIC -(Allegato I al Regolamento 1234/2008/EC e s.m.i.) ai sensi dell’art. art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è un medicinale contenente un principio attivo nortriptilina noto e presente nel medicinale di riferimento Allegron autorizzato in Gran Bretagna da più di 8 anni.

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale, il cui codice ATC è N06AA10, contiene il principio attivo nortriptilina, un antidepressivo triciclico che agisce attraverso l'inibizione della ricaptazione della [noradrenalina](https://it.wikipedia.org/wiki/Noradrenalina) e della serotonina, ineurotrasmettitore del sistema nervoso***.***

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è utilizzato per alleviare i sintomi della depressione.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Norcapto 5 mg/mL soluzione orale e quelli del medicinale di riferimento Nortriptyline 25 mg tablets della King Pharmaceuticals Ltd autorizzato in Gran Bretagna

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).

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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale 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.

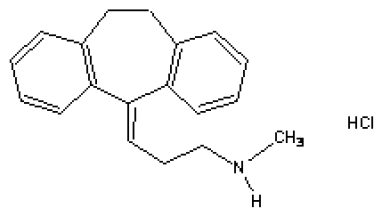
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Nortriptilina**

Nome chimico

10,11-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 alcol, cloruro di metilene e cloroformio; moderatamente 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 sacchi doppi 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**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è disponibile in soluzione orale contenente il principio attivo alla concentrazione di 5 mg/ml.

Gli eccipienti sono Acido cloridrico concentrato, Sodio benzoato, Sucralosio e Acqua depurata.

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 Nortriptyline® Tablets 25 mg. 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**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è confezionato in un flacone di vetro ambrato da 250 mL con siringa dosatrice

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 4 anni con la seguente condizione: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Stabilità dopo prima apertura: 3 mesi.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto Norcapto 5 mg/mL soluzione orale contiene principi attivi noti presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Allegron è autorizzato Gran Bretagna da oltre 10 anni.

Pertanto dal punto di vista non clinico Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è utilizzato per alleviare i sintomi della depressione.

**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).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è ben conosciuta. Norcapto 5 mg/mL soluzione orale contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Allegron autorizzato Gran Bretagna da più di 8 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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale e quelli del medicinale di riferimento Nortriptyline 25 mg tablets.

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 condotto in 16 volontari sani con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 22 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 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di nortriptilina sono stati determinati mediante un metodo analitico LC MS/MS opportunamente convalidato.

Per nortriptilina sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, 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

16 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 15 soggetti hanno completato la fase clinica e 14 soggetti sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, non si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nortriptilina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 473.716 | 482.653 | 98.15 | 92.16-104.53 |
| **Cmax** | 13.186 | 13.275 | 99.33 | 92.04-107.19 |

*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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale 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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Comportamento suicida ed autolesionista  Effetti da astinenza e rimbalzo  Patologie cardiache; accidente cerebrovascolare  Sindrome da serotonina  Fratture |
| Rischi importanti potenziali | Esposizioni associate a gravidanza, parto e allattamento |
| 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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per Norcapto 5 mg/mL soluzione orale si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile perchè è stata effettuata con esito positivo l’analisi delle differenze del foglio illustrativo (sia nel contenuto che nel design) tra Nortriptyline Colonis 10mg/ 5 ml Oral solution (Parent PIL) e Norcapto soluzione orale 5mg/mL proposto per il bridging (denominato Daughter PIL). È stato dimostrato che il foglio illustrativo di Norcapto non necessita di un ulteriore test di leggibilità per le somiglianze con il foglio illustrativo principale.

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

La qualità di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale 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 Norcapto 5 mg/mL soluzione orale e il medicinale di riferimento Allegron sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di Norcapto 5 mg/mL soluzione orale è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).