

**Relazione Pubblica di Valutazione**

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

**TACHIFENE**

(Paracetamolo/Ibuprofene, polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg)

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA**

**Numero di AIC: 042896**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg. Esso spiega come TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg E A COSA SERVE?**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è un medicinale contenente i principi attivi paracetamolo e ibuprofene ed è disponibile come:

polvere per soluzione orale in bustina contenente i principi attivi rispettivamente nei dosaggi da 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg;

compresse rivestite con film contenente i principi attivi nel dosaggio da 500 mg/150 mg.

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è stato autorizzato come “Fixed dose combination” e sono stati condotti n.2 studi di biodisponibilità comparativi tra il farmaco in domanda col medicinale di riferimento Maxigesic®, oltre che dati di letteratura a supporto dell’efficacia e sicurezza del medicinale. Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg di riferimento.

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg, si usa per il trattamento temporaneo del dolore associato a:

* cefalea
* emicrania
* mal di schiena
* dolori mestruali
* mal di denti
* dolori muscolari
* sintomi influenzali e da raffreddamento
* mal di gola
* febbre.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg?**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La posologia indicata negli adulti è la seguente:

* Bustine da 500 mg/150 mg: la dose normalmente raccomandata è di 1 o 2 bustine ogni 6 ore, a seconda delle necessità, fino ad un massimo di 6 bustine nelle 24 ore.
* Bustine da 1000 mg/300 mg: la dose raccomandata è di 1 bustina da assumere ogni 6 ore, a seconda delle necessità, fino a un massimo di 3 bustine nelle 24 ore.

Per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni, *q*uesto prodotto non è raccomandato.

Si raccomanda di assumere il prodotto ai pasti o subito dopo i pasti con un bicchiere d'acqua. Il contenuto della bustina deve essere sciolto in un bicchiere di acqua. Assumere il medicinale immediatamente dopo la dissoluzione in acqua.

**3) COME FUNZIONA TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg?**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg, il cui codice ATC è N02BE51 contiene i principi attivi paracetamolo e ibuprofene. Il paracetamolo agisce bloccando il percorso dei messaggi di dolore diretti al cervello. Agisce anche nel ridurre la febbre. L'ibuprofene appartiene a una classe di medicinali chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (o FANS).

**4) COME È STATO STUDIATO TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg?**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg contiene due principi attivi noti. Al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg sono state effettuate prove cliniche per comparare il medicinale in domanda con il prodotto di riferimento Maxigesic. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg?**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg 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’ TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la COMMISSIONE SCIENTIFICA ED ECONOMICA DEL FARMACO (CSE), nella riunione del 10, 11, 12, 13 e 14 giugno 2024, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg sono superiori ai rischi individuati. La CSE 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 TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg?**

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 TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg**

Il 7 ottobre 2024 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg si può leggere il foglio illustrativo (https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 12/12/2024.

**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 Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.a. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg il 7 ottobre 2024.

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg può essere ottenuto solo su ricetta ripetibile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.b della Direttiva 2001/83/EU s.m.i., Fixed Dose Combination.

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è un medicinale contenente in associazione due principi attivi, paracetamolo e ibuprofene, e presenti nel medicinale di riferimento Maxigesic.

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg, il cui codice ATC è N02BE51, contiene i principi attivi paracetamolo e ibuprofene. Sebbene il meccanismo e la sede dell'azione analgesica del paracetamolo non siano stati definiti con esattezza, sembra che induca l'analgesia innalzando la soglia del dolore. Il possibile meccanismo potrebbe implicare l'inibizione della via dell'ossido nitrico mediata da diversi recettori dei neurotrasmettitori, compresi l'N-metil-D-aspartato e la sostanza P.

L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico con attività analgesica, antinfiammatoria e antipiretica. Gli effetti terapeutici del farmaco, in quanto FANS, derivano dall'effetto di inibizione svolto sull'enzima ciclo-ossigenasi, che comporta la riduzione della sintesi delle prostaglandine.

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è utilizzato per il trattamento temporaneo del dolore associato a: cefalea, emicrania, mal di schiena, dolori mestruali, mal di denti, dolori muscolari, sintomi influenzali e da raffreddamento e mal di gola e febbre.

A supporto della domanda di AIC sono stati presentati n. 2 studi di biodisponibilità con il prodotto di riferimento Mxigesic.

Gli studi sono stati condotti 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 TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg 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.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata documentazione relativa alla valutazione del rischio ambientale da cui si evince che l’immissione in commercio di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg contenente paracetamolo e ibuprofene nella formulazione proposta non comporta rischi per l’ambiente.

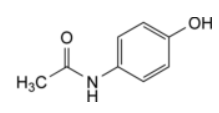
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO Paracetamolo**

INN: Paracetamol

Nome chimico: N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.2 g/mol

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, facilmente solubile in etanolo (96%), molto poco solubile in cloruro di metilene.

Il principio attivo Paracetamolo 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.

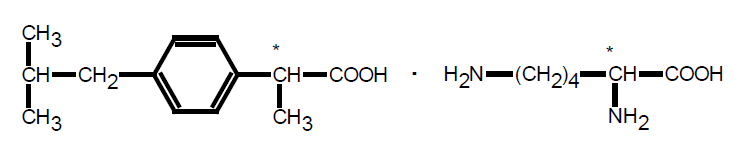
Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il periodo di retest è definito in 5 anni.

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO Ibuprofene**

Nome chimico(RS)-2-(4-isobutylphenyl) propionic acid, (RS) Lysine salt;

Struttura:



Formula molecolare: C13H18O2 · C6H14N2O2

Peso molecolare: 352.47 g/mol

CAS: [57469-76-8]

Aspetto: Polvere cristallina da bianca a biancastra

Solubilità: Facilmente solubile in acqua, scarsamente solubile in metanolo, leggermente solubile in etanolo, leggermente solubile in alcol isopropilico.

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 doppia busta 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**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è disponibile polvere per soluzione orale in bustina.

Gli eccipienti sono Aspartame, curcumina 95%, aroma limone, sodio citrato diidrato, saccarosio.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma limone e della curcumina per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

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. 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**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è confezionato in bustine in laminato a 4 strati costituiti da carta/LDPE/Alu/LDPE.

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 2 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

A supporto dell’efficacia e della sicurezza di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg nelle indicazioni terapeutiche proposte, il richiedente l’AIC ha presentato nuovi studi non clinici di farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia accompagnati da dati bibliografici. I dati sono stati adeguatamente descritti ed analizzati nella relazione critica redatta da un esperto qualificato.

Pertanto dal punto di vista non clinico TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è utilizzato per il trattamento temporaneo del dolore associato a: cefalea, emicrania, mal di schiena, dolori mestruali, mal di denti, dolori muscolari, sintomi influenzali e da raffreddamento e mal di gola e febbre.

**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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è ben conosciuta. TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Maxigesic.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da n.2 studi di biodisponibilità che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale in domanda e quelli del medicinale di riferimento Maxigesic®.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP.

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

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio 1 è riportata di seguito

Per il Paracetamolo

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A) / Maxigesic® (Treatment C):

Cmax 86.27 (73.64-101.07) %

AUC0→t 97.33 (94.14-1 00.64) %

AUCo4, 97.60 (94.52-100.77) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® ("T reatment C):

Cmax 77.25 (65.93-90.50) %

AUC0→t 99.80 (96.52-103.19) %

AUCo+, 99.85 (96.70-103.10) %

• Maxigesic®3 25 (Treatment D) /Maxigesic®Treatment C):

Cmax 103.65 (88.47-121 -43) %

AUC0→t 100.33 (97.04-1 03.74) %

AUCo+, 99.77 (96.63-1 03.02) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A) 1 Maxigesic® 325 (Treatment D):

Cmax 83.24 (71.05-97.52) %

AUC0→t 97.01(93.83-100.30)%

AUCo+, 97.82 (94.74-101.01) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) I Maxigesic® 325 (Treatment D):

Cmax 74.53 (63.61-87.32) %

AUC0→t 99.47 (96.21 -102.85) %

AUCo+, 100.08 (96.93-103.33) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A) / Maxigesic®Sachet:

(Treatment B) Ratios of:

Cmax 11 1.68 (95.33-130.84) %

AUC0→t 97.53 (94.33-100.84) %

AUCO+m 97.75 (94.67-1 00.93) %

Per l’Ibuprofene

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A)/ Maxigesic®(Treatment C):

Cmax 101.20 (91.04-1 12.50) %

AUC0→t 97.82 (92.95-1 02.94) %

AUC0→∞ 97.32 (92.76-102.10) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® (Treatment C):

Cmax 144.08 (129.61-160.17) %

AUC0→t I 104.43 (99.23-109.90) %

AUC0→∞ 103.22 (98.39-108.29) %

• Maxigesic® 325 (Treatment D) / Maxigesic® (Treatment C):

Cmax 107.49 (96.69-1 19.49) %

AUCo-,t 99.43 (94.48-1 04.64) %

AUC0→∞ 98.99 (94.35-1 03.85) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A) / Maxigesic® 325 (Treatment D):

Cmax 94.15 (84.69-1 04.67) %

AUC0→t 98.38 (93.49-103.53) %

AUC0→∞ 98.31 (93.71-103.14) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® 325 (Treatment D):

Cmax 134.05 (120.58-149.02) %

AUCo-t 105.03 (99.80-1 10.53) %

AUC0→∞ 104.28 (99.40- 109.40) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A )/ Maxigesic® Sachet (Treatment B):

Cmax 70.24 (63.18-78.08) %

AUC0→t 93.67 (89.01-98.58) %

AUC0→∞ 94.28 (89.86-98.91) %

La sintesi dei risultati dello studio 2 è riportata di seguito

Per il **Paracetamolo**

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A)/ Maxigesic® (Treatment C):

Cmax115.03 (98.90-133.79) %

AUC0→t 100.92 (97.82-104.1 1) %

AUC0→∞ 100.38 (97.27-103.59) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® (Treatment C):

Cmax133.67 (1 14.92-1 55.47) %

AUC0→t 110.39 (107.01-1 13.89) %

AUC0→∞ 109.64 (106.25-1 13.14) %

• Maxigesic® 325 (Treatment D) / Maxigesic® ( Treatment C):

Cmax 118.84 (102.18-138.23) %

AUC0→t 102.49 (99.35-105.73) %

AUC0→∞ 102.92 (99.74-106.21) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Tscatment A) / Maxigesic® 325

(Treatment D):

Cmax 96.79 (83.21-1 12.57) %

AUC0→t 98.46 (95.44-101.58) %

AUC0→∞ 97.53 (94.51-100.64) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® 325 (Treatment D):

Cmax 112.47 (96.70-130.82) %

AUC0→t 107.71 (104.41-111.12) %

AUC0→∞ 106.53 (103.23-109.93) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A) / Maxigesic® Sachet

(Treatment B):

Cmax 86.05 (73.99-100.09) %

AUC0→t 91.41 (88.61-94.31) %

AUC0→∞ 91.55 (88.72-94.48) %

Per l’Ibuprofene

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A/ Maxigesic® (Treatment C):

Cmax 101.20 (91.04-1 12.50) %

AUC0→t 97.82 (92.95-1 02.94) %

AUC0→∞ 97.32 (92.76-102.10) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® (Treatment C):

Cmax 144.08 (129.61-160.17) %

AUC0→t 104.43 (99.23-109.90) %

AUC0→∞ 103.22 (98.39-108.29) %

• Maxigesic® 325 (Treatment D) / Maxigesic® (Treatment C):

Cmax 107.49 (96.69-1 19.49) %

AUC0→t 99.43 (94.48-1 04.64) %

AUC0→∞ 98.99 (94.35-1 03.85) %

• Maxigesic® Oral Suspension (Treatment A) / Maxigesic® 325

(Treatment D):

Cmax 94.15 (84.69-1 04.67) %

AUC0→t 98.38 (93.49-103.53) %

AUC0→∞ 98.31 (93.71-103.14) %

• Maxigesic® Sachet (Treatment B) / Maxigesic® 325 (Treatment D):

Cmax 134.05 (120.58-149.02) %

AUC0→t 105.03 (99.80-1 10.53) %

AUC0→∞ 104.28 (99.40- 109.40) %

• Maxigesic® Oral Suspension (TreatmentA) / Maxigesic® Sachet

(Treatment B):

Cmax 70.24 (63.18-78.08) %

AUC0→t 93.67 (89.01-98.58) %

AUC0→∞ 94.28 (89.86-98.91) %

*Conclusioni*

Dal confronto dei parametri farmacocinetici (Cmax AUC0→t e AUC0→∞) correlati al paracetamolo e all'ibuprofene tra i quattro diversi trattamenti, i valori di AUC0→t e di AUC0→∞ rientrano nell' intervallo 80-125% sia per il paracetamolo che per l’ibuprofene, confermando un livello di assorbimento simile tra tutte e quattro le formulazioni.

I limiti di Cmax per il paracetamolo non rientrano nell'intervallo richiesto 80-125% ad eccezione del Confronto tra i trattamenti A/D. I limiti di Cmax per l'ibuprofene rientrano nell'intervallo 80-125%per Trattamenti A/C, Trattamenti D/C e Trattamenti A/D ma non Trattamenti B/C, Trattamenti B/D eTrattamenti A/B.

Tuttavia, il valore più alto di Cmax, osservato per il trattamento B, era atteso per la specifica formulazione (in bevanda calda) in cui tutti i componenti sono completamente disciolti nella soluzione prima dell'assunzione orale causando un rapido assorbimento nel tratto gastrointestinale.

I risultati degli studi di condotto con il dosaggio da 1000mg/300mg può essere estrapolato al dosaggio da 500mg/150mg, in quanto sono stati soddisfatti i requisiti per la concessione del waiver di cui al paragrafo 4.1.6 della linea guida Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/98 rev.1/Corr\*\*

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principi attivi di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg 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 TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Sicurezza durante i primi 6 mesi di gravidanza e allattamento |

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 TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile.

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

La qualità di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di biodisponibilità e le sue conclusioni confermano la comparabilità tra TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg e il medicinale di riferimento Maxigesic.

Il rapporto beneficio/rischio di TACHIFENE polvere per soluzione orale in bustina, 500 mg/150 mg e 1000 mg/300 mg 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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/).