

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**NORMIX**

(Rifaximina, 400 mg compresse rivestite con film)

**Alfasigma S.p.A.**

**Numero di AIC: 025300**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per NORMIX, 400 mg compresse rivestite con film. In esso viene spiegato come NORMIX è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare NORMIX.

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

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

NORMIX è un medicinale contenente il principio attivo rifaximina.

Oggetto di questa Relazione Pubblica di Valutazione è la presentazione da 400 mg compresse rivestite con film.

NORMIX si usa negli adulti e negli adolescenti (12-18 anni di età) per:

• prevenire le infezioni prima e dopo un intervento chirurgico del tubo digerente;

• terapia supplementare dell’iperammoniemia (una condizione caratterizzata da un eccessivo contenuto di ammoniaca nel sangue).

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

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

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

* Trattamento prima e dopo un intervento chirurgico: adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 1 compressa da 400 mg ogni 12 ore;
* Terapia supplementare dell'iperammoniemia: adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 1 compressa da 400 mg ogni 8 ore.

**3) COME FUNZIONA NORMIX?**

NORMIX, il cui codice ATC è A07AA11, contiene il principio attivo rifaximina che appartiene alla classe dei medicinali antidiarroici, antinfiammatori e antinfettivi intestinali e antibiotici ed esercita la sua azione antibatterica inibendo la sintesi dell’RNA batterico.

**4) COME È STATO STUDIATO NORMIX?**

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l’efficacia della rifaximina quando assunta per prevenire le infezioni prima e dopo un intervento chirurgico del tubo digerente e per la terapia supplementare dell’iperammoniemia.

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

I dati presentati a supporto dell’autorizzazione all’immissione in commercio di NORMIX hanno dimostrato che i benefici per l’uso di NORMIX, quando assunto per prevenire le infezioni prima e dopo un intervento chirurgico del tubo digerente e per la terapia supplementare dell’iperammoniemia, sono superiori ai suoi rischi. Pertanto il rapporto beneficio/rischio è stato considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio di NORMIX. I più comuni effetti indesiderati riscontrati con NORMIX sono mal di testa, capogiro, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza (gas), diarrea, stitichezza, nausea, vomito e febbre.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con NORMIX si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ NORMIX E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di NORMIX 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 (Cnn).

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

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 NORMIX.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A NORMIX**

Il **27/03/2025** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di NORMIX

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con NORMIX 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 04/04/2025.

**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 Alfasigma S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale NORMIX 400 mg compresse rivestite con film il 27/03/2025.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (Dossier completo - principio attivo noto)

NORMIX è un medicinale contenente il principio attivo noto rifaximina nella forma polimorfa alfa (α).

NORMIX, il cui codice ATC è A07AA11, contiene il principio attivo rifaximina nella forma polimorfa alfa (α), un antibatterico appartenente alla classe delle rifamicine che forma un legame irreversibile con la subunità beta dell’enzima RNA polimerasi DNA-dipendente del batterio e inibisce pertanto la sintesi dell’RNA batterico. La rifaximina presenta un ampio spettro antibatterico nei confronti della maggior parte dei batteri gram-positivi e gram-negativi, aerobi e anaerobi.

NORMIX è utilizzato per le profilassi pre- e post-operatorie delle complicanze infettive negli interventi di chirurgia del tratto gastroenterico e come coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie.

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l’efficacia della rifaximina quando assunta per prevenire le infezioni prima e dopo un intervento chirurgico del tubo digerente e per la terapia supplementare dell’iperammoniemia.

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. E’ stato presentato un Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

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 NORMIX contenente rifaximina nella formulazione proposta non comporta rischi per l’ambiente.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

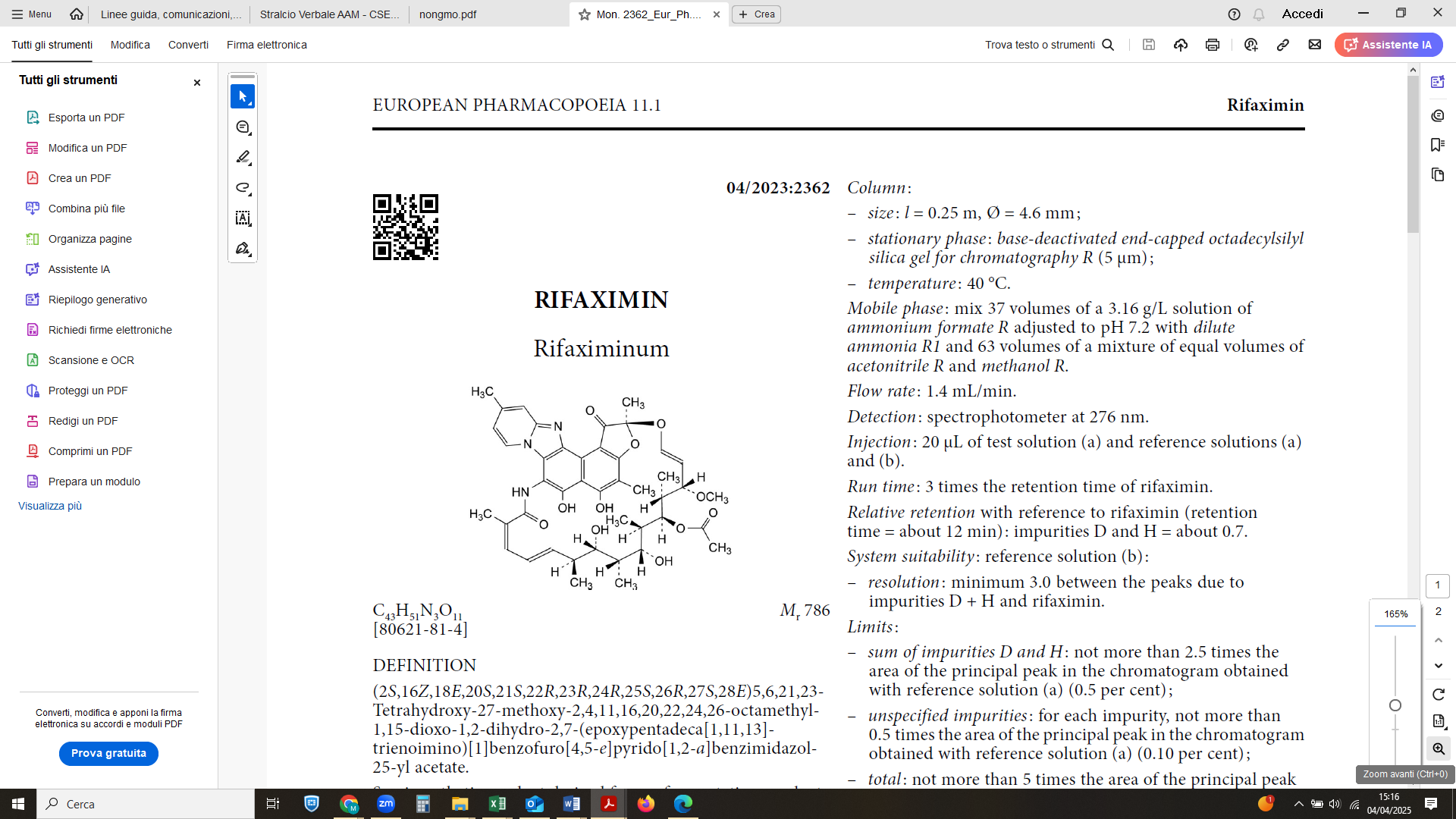
**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

Denominazione chimica:

(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]-

trienoimino)[1]benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]benzimidazol-25-yl acetate

Struttura:



Formula molecolare: C43H51N3O11

Peso molecolare: 786 g/mol

CAS: [80621-81-4]

Aspetto: polvere cristallina rosso-arancione, igroscopica

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in acetone e in metanolo.

Mostra polimorfismo.

Dal momento che la procedura in oggetto è stata presentata come line extension del medicinale autorizzato NORMIX per aggiunta di un nuovo dosaggio (400 mg), le sezioni relative alla produzione del principio attivo non sono state nuovamente oggetto di valutazione nella presente line extension in quanto già valutate ed autorizzate nell’ambito dell’iter autorizzativo e post autorizzativo del medicinale NORMIX.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

NORMIX oggetto dell’ultima autorizzazione è disponibile in compresse rivestite con film, nel dosaggio 400 mg.

Gli eccipienti costituenti il nucleo della compressa sono: sodio amido glicolato tipo A, glicerolo distearato, silice colloidale anidra, talco, cellulosa microcristallina. Gli eccipienti costituenti il film di rivestimento sono: OPADRY OY (ipromellosa, titanio biossido, disodio edetato, glicole propilenico, Ossido di ferro rosso).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’eccipiente OPADRY OY, per il quale 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.

**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**

NORMIX è confezionato in blister in PVC PE-PVDC/Alluminio, ciascuno contenente 12 compresse rivestite con film.

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 NORMIX è considerata adeguata. Pertanto, dal punto di vista chimico-farmaceutico, NORMIX è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio. E’ stato previsto un “post approval commitment” con cui il richiedente si impegna ad integrare la convalida del metodo relativo al test di dissoluzione del medicinale NORMIX, nella formulazione 400 mg compresse rivestite con film.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto NORMIX contiene un principio attivo noto. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del principio attivo rifaximina nella forma polimorfa alfa (α) sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici.

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

L’Applicant ha sottomesso un Environmental Risk Assessment in accordo alla linea guida EMEA/CHMP/SWP/4447/00 “Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use” (EMEA 2006), dimostrando che non sono previsti effetti nocivi per l’ambiente con l’uso del prodotto in domanda alla dose massima raccomandata di 1100 mg/giorno.

1. **ASPETTI CLINICI**

NORMIX è utilizzato per le profilassi pre e post-operatorie delle complicanze infettive negli interventi di chirurgia del tratto gastroenterico e come coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie.

**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 NORMIX è ben conosciuta. NORMIX 400 mg compresse rivestite con film contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale NORMIX. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

L’efficacia e la sicurezza del principio attivo di NORMIX per le indicazioni terapeutiche proposte sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una approfondita rassegna di dati clinici da letteratura scientifica relativi al principio attivo contenuto in NORMIX, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di NORMIX nella forma/dosaggio indicati e per le indicazioni proposte (profilassi pre- e post-operatorie delle complicanze infettive negli interventi di chirurgia del tratto gastroenterico e coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie).

**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 NORMIX.

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per NORMIX si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di NORMIX 400 mg compresse rivestite con film sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di NORMIX è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile in quanto line extension.

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

La qualità di NORMIX è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di NORMIX 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/>).