

**Relazione di Valutazione**

**HYGIGAL**

(Paracetamolo)

**Industria Farmaceutica Galenica Senese**

**Numero di AIC: 044837**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Hygigal è un medicinale contenente il principio attivo paracetamolo ed è disponibile come soluzione per infusione contenente il principio attivo alla concentrazione di 10 mg/ml.

Hygigal è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento” Perfalgan, autorizzato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento con la Francia come stato di riferimento (<http://ansm.sante.fr>).

Hygigal è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di peso superiore ai 33 kg per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre.

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

Hygigal nella confezione da 1 flaconcino è RNR mentre nella confezioni da 20 flaconcini è per esclusivo uso in ospedali e case di cura.

La dose raccomandata negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di peso superiore ai 33 kg è compresa tra 750 mg e 1000 mg a seconda del peso e dell’età del paziente, somministrata ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 4 g di paracetamolo al giorno.

Nei pazienti con gravi problemi ai reni e al fegato le dosi possono essere ridotte o allungato l’intervallo tra ciascuna somministrazione.

**3) COME FUNZIONA Hygigal?**

Hygigal, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo che possiede azione analgesica ed antipiretica; l’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la sintesi delle prostaglandine a livello del sistema nervoso centrale: le prostaglandine sono sostanze prodotte dall’organismo e sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue; l’azione antipiretica si esplica sui centri ipotalamici termoregolatori, azione che si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso la vasodilatazione.

**4) COME È STATO STUDIATO Hygigal?**

Poiché Hygigal un medicinale generico ed è assunto sottoforma di soluzione per infusione, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Hygigal?**

Hygigal 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’ Hygigal E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 18-20 gennaio 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Perfalgan, i benefici di Hygigal 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 Hygigal?**

Il richiedente 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 Hygigal

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Hygigal**

Il 29 novembre 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Hygigal.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Hygigal 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 21.03.2017

**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 Industria farmaceutica Galenica Senese l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Hygigal il 29 novembre 2017.

Hygigal nella confezione da 1 flaconcino è RNR mentre nella confezioni da 20 flaconcini è per esclusivo uso in ospedali e case di cura.

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

Hygigal è un medicinale contenente un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Perfalgan, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Hygigal, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo che ha proprietà analgesiche e antipiretiche.

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico. L’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la biosintesi delle prostaglandine a livello del Sistema Nervoso Centrale, elevando la soglia del dolore; l’azione antipiretica si esplica sui centri ipotalamici termoregolatori, azione che si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso vasodilatazione.

Hygigal è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di peso superiore ai 33 kg per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dal punto di vista clinico dall'urgente necessità di trattare il dolore o l’ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare.

Poiché Hygigal contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Perfalgan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; inoltre, poiché Hygigal è somministrato come soluzione per infusione 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 Hygigal contiene un principio attivo noto e 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: PARACETAMOLO**

Nome chimico *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide.

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.2 g/mol

CAS: [103-90-2]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: leggermente solubile in acqua, solubile in alcool, poco solubile in cloruro di metilene.

Polimorfismo: paracetamolo non mostra polimorfismo.

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 al produttore di principio attivo il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

Il confezionamento è costituito da buste di polietilene a doppio strato poste all’interno di un fusto in cartone oppure da buste in polietilene a singolo strato chiuse all’interno di un’altra busta in polipropilene e protetto dalla luce; il periodo di retest è stabilito in 48 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Hygigal è disponibile come soluzione per infusione contenente il paracetamolo alla concentrazione di 10 mg/ml. La soluzione è chiara e lievemente giallastra.

Gli eccipienti sono i seguenti: cisteina cloridrato monoidrato, sodio difosfato dididrato, acido cloridrico, mannitolo, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Perfalgan.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. 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 del medicinale: 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**

La soluzione è confezionata in flaconcini di vetro chiaro con tappo in elastomero e chiusura in alluminio.

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, con conservazione al riparo dalla luce.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Hygigal è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Hygigal dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Hygigal è indicato nel trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dal punto di vista clinico dall'urgente necessità di trattare il dolore o l’ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare.

**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 del paracetamolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Hygigal contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Perfalgan autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**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 Hygigale ben conosciuto. Inoltre, poiché Hygigal è somministrato come soluzione per infusione è stata concessa l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

**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 Hygigal.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Ipersensibilità  Malattie epatobiliari  Funzionalità eccessiva del fegato  Interazione con anticoagulanti  Interazione con induttori enzimatici |
| Rischi potenziali importanti | Sovradosaggio (sia intenzionale che non intenzionale) |
| Informazioni mancanti | Uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 33kg  Uso in gravidanza ed 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

**Conclusioni**

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

Il rapporto beneficio/rischio di Hygigal 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 Hygigal 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>).