

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**IBUPROFENE E-PHARMA TRENTO**

(Ibuprofene)

**E-Pharma Trento**

**Numero di AIC: 043853**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Ibuprofene E-Pharma Trento i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Ibuprofene E-Pharma Trento E A COSA SERVE?**

Ibuprofene E-Pharma Trento è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile in granulato orodispersibile in bustine contenenti 400 mg di principio attivo.

Ibuprofene E-Pharma Trento è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Momentact.

Ibuprofene E-Pharma Trento si usa in caso di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali) e come coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Ibuprofene E-Pharma Trento?**

Ibuprofene E-Pharma Trento è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Generalmente, la dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti (12-18 anni) è di 1 bustina 2-3 volte al giorno per un massimo di tre giorni di trattamento.

Per la somministrazione a pazienti anziani o con problemi ai reni o al fegato il medico potrà stabilire dosi più basse.

Il medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 12 anni.

Il granulato va sciolto in bocca e deglutito senza masticare; è possibile assumere Ibuprofene E-Pharma Trento a stomaco vuoto. Nei soggetti con problemi di tollerabilità gastrica, è preferibile assumere il medicinale a stomaco pieno.

**3) COME FUNZIONA Ibuprofene E-Pharma Trento?**

Ibuprofene E-Pharma Trento, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene che appartiene alla classe dei medicinali analgesico-antiinfiammatori non steroidei che inibiscono, in modo reversibile, la sintesi a livello periferico delle prostaglandine, sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue.

**4) COME È STATO STUDIATO Ibuprofene E-Pharma Trento?**

Poiché Ibuprofene E-Pharma Trento è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Momentact. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Ibuprofene E-Pharma Trento?**

Ibuprofene E-Pharma Trento 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’ Ibuprofene E-Pharma Trento E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 5-7 dicembre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Momentact, i benefici di Ibuprofene E-Pharma Trento 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 (Cbis).

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

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 Ibuprofene E-Pharma Trento.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Ibuprofene E-Pharma Trento**

Il 14 marzo 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Ibuprofene E-Pharma Trento.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con IBUPROFENE E-PHARMA TRENTO 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 27.04.2017.

**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 E-Pharma Trento l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Ibuprofene E-Pharma Trento il 14 marzo 2017.

Ibuprofene E-Pharma Trento è un medicinale di automedicazione (OTC).

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

Ibuprofene E-Pharma Trento è un medicinale generico contenente il principio attivo ibuprofene presente nel medicinale di riferimento Momentact, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Ibuprofene E-Pharma Trento, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene che è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici.

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico.

Ibuprofene E-Pharma Trento è utilizzato in caso di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali) e come coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

Poiché Ibuprofene E-Pharma Trento contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Momentact è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Ibuprofene E-Pharma Trento e quelli del medicinale di riferimento Momentact.

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). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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 IBUPROFENE E-PHARMA TRENTO 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 IBUPROFENE**

Nome chimico: (2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.

Struttura:



Formula molecolare: C13H18O2

Peso molecolare: 206.3 g/mol

# CAS: [15687-27-1]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolori

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in acetone, metanolo e metilene cloruro. Si scioglie in soluzioni diluite di idrossidi alcalini e carbonati.

Il principio attivo ibuprofene è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in contenitori di PE posti in fusti di cartone. ll periodo di retest è definito in 4 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Ibuprofene E-Pharma Trento è disponibile come granulato orodispersibile in bustine contenenti 400 mg di ibuprofene.

Gli eccipienti sono i seguenti: mannitolo (E421), xylitab, saccarosio, copolimero butilato metacrilato basico (Eudragit® EPO), silice colloidale idrata, aroma arancia, sorbitolo (E420), aspartame (E951), acido stearico, saccarina sodica, sodio laurilsolfato, aroma menta-liquirizia, polisorbato 20, simeticone (come emulsione). Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma arancia e dell’aroma menta-liquirizia, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore, e del simeticone che è conforme alla monografia presente nella Farmacopea degli Stati Uniti (USP).

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 Momentact.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione 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 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**

Ibuprofene E-Pharma Trento è confezionato in bustine di poliestere/Al/PE. 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 a temperatura inferiore a 25°C.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Ibuprofene E-Pharma Trento è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Ibuprofene E-Pharma Trento dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Ibuprofene E-Pharma Trento è utilizzato in caso di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali) e come coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ibuprofene è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto I Ibuprofene E-Pharma Trento contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Momentact autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Ibuprofene E-Pharma Trento granulato orodispersibile e quelli del medicinale di riferimento Momentact compresse rivestite.

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 (400 mg), 2-periodi, crossover condotto in 18 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, veniva somministrato il medicinale Test (Ibuprofene E-Pharma Trento granulato orodispersibile) senza acqua ed il medicinale di riferimento Momentact compresse rivestite con film con acqua; il digiuno è proseguito per ulteriori 4 ore. Un soddisfacente periodo di wash-out di 4 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 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due enantiomeri, S-ibuprofene e R-ibuprofene, sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-FLR opportunamente convalidato.

Gli endpoint primari dello studio erano AUC(0-t) e Cmax di S-Ibuprofene. Gli endpoint secondari AUC(0-t), Cmax e tmax di R-Ibuprofene e tmax di S-Ibuprofene.

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

25 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 18 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Non veniva osservato alcun evento avverso durante lo studio, né alterazione dei segni vitali, ECG o parametri di laboratorio.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **S-IBUPROFENE** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 100.76% | 97.19% - 104.45% |
| **Cmax** | 102.00% | 90.21% - 115.33% |
| **R-IBUPROFENE** | | |
| **AUC0-t** | 99.63% | 95.48% - 103.96% |
| **Cmax** | 101.03% | 90.61% - 112.64% |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio 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 Ibuprofene E-Pharma Trento è ben conosciuto.

**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 Ibuprofene E-Pharma Trento.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Sanguinamento gastrointestinale, ulcere e perforazioni  Problemi cardio-vascolari (ad es. infarto miocardico, ritenzione di fluidi, ipertensione, edema)  Effetti ematologici  Gravi reazioni cutanee, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica  Dosi elevate e trattamento a lungo termine  Problemi cerebro-vascolari (ictus)  Alterazione della funzionalità renale  Alterazione della funzionalità epatica per trattamento a lungo termine  Ipersensibilità/reazioni allergiche  Aumentata frequenza di reazioni avverse negli anziani (in particolare, problemi gastrointestinali come emorragia, ulcerazione, perforazione)  Uso nell’ultimo trimestre di gravidanza  Insufficienza renale negli adolescenti disidratati  Sanguinamento e/o ulcerazione a seguito di somministrazione contemporanea di antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori della ciclo ossigenasi-2 (anti COX2)  Negli adulti per somministrazione contemporanea di acido acetilsalicilico (anche con bassi dosi giornaliere)  Aumento del rischio di sanguinamento |
| Rischi potenziali importanti | Aggravamento di infezioni in corso per uso di antinfiammatori non steroidei (FANS)  Uso nei primi mesi di gravidanza  Uso off label (ad esempio, nei bambini di età inferiore a 12 anni) |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini di età inferiore a 12 anni  Uso orale nei neonati per il trattamento del dotto arterioso pervio (PDA) |

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 Ibuprofene E-Pharma Trento sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di I Ibuprofene E-Pharma Trento 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 Ibuprofene E-Pharma Trento 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 Ibuprofene E-Pharma Trento e il medicinale di riferimento Momentact sono bioequivalenti.

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>).