

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**MOMENDOL**

(Naprossene sodico)

**Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF**

**Numero di AIC:** **025829**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Momendol è un medicinale contenente il principio attivo naprossene sodico ed è disponibile come:

* compresse rivestite con film contenenti 220 mg di principio attivo;
* gel contenente il principio attivo alla concentrazione del 5% e del 10%;
* granulato per soluzione orale in bustine contenenti 220 mg di principio attivo;
* capsule molli contenenti 220 mg di principio attivo

Il presente Rapporto Pubblico di Valutazione prende in considerazione unicamente le capsule molli oggetto dell’ultima autorizzazione.

Momendol è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Lasonil antinfiammatorio e antireumatico (precedentemente denominato Aleve), già autorizzato in Italia.

Momendol è utilizzato, negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni, per il trattamento di breve durata di:

* dolori lievi e moderati come mal di testa, dolori articolari e muscolari (ad es. mal di schiena, torcicollo), mal di denti e dolori mestruali;
* febbre.

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

Momendol è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata di Momendol è di 2-3 capsule molli al giorno.

Nei pazienti con problemi non gravi ai reni e al fegato è necessaria una dose ridotta; i pazienti con gravi patologie dei reni e del fegato non devono assumere il medicinale.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini e da adolescenti di età inferiore a 16 anni.

**3) COME FUNZIONA Momendol?**

Momendol, il cui codice ATC è M01AE02, contiene il principio attivo naprossene sodico il cui meccanismo d’azione, come per altri antinfiammatori non steroidei, è legato all’inibizione reversibile della sintesi delle prostaglandine e di altre sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue.

**4) COME È STATO STUDIATO Momendol?**

Poiché Momendol è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza delle capsule molli rispetto al medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

Momendol è un medicinale generico ed è equivalente al medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella riunione del 13-15 marzo 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico, i benefici di Momendol capsule molli sono superiori ai rischi individuati. La Commissione ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (C bis).

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

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 Momendol.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Momendol**

Il 21 giugno 2017 L’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio per le capsule molli di Momendol.

La Relazione Pubblica di Valutazione delle capsule molli completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Momendol 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 31.05.2017

**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 ACRAF l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Momendol capsule molli il 21 giugno 2017.

Momendol è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Momendol è un medicinale generico contenente il principio attivo naprossene, presente nel medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Momendol, il cui codice ATC è M01AE02, contiene il principio attivo naprossene sodico che è dotato di un’attività analgesica, antinfiammatoria ed antipiretica. Tali proprietà sono probabilmente il risultato di una riduzione della sintesi di prostaglandine attraverso l’inibizione della catena enzimatica delle ciclo-ossigenasi. Inoltre il naprossene stabilizza le membrane lisosomiali e possiede effetti antibradichinina e anticomplemento.

Momendol si usa per il trattamento sintomatico di breve durata dei dolori lievi e moderati quali dolore muscolare ed articolare, mal di testa, mal di denti e dolori mestruali. Momendol può essere utilizzato anche nel trattamento della febbre.

Poiché Momendol contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico è autorizzato in Italia da oltre 10 anni;

La richiesta di AIC delle capsule molli è stata supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Momendol capsule molli e quelli del medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico autorizzato in Italia.

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.

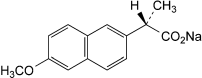
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Momendol contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO NAPROSSENE SODICO**

Nome chimico: Sodium (2*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate

Struttura:



Formula molecolare: C14H13O3Na

Peso molecolare: 252.2 g/mol

CAS: [26159-34-2]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca, igroscopica

Solubilità: molto solubile in acqua, solubile in metanolo, poco solubile in etanolo (96%)

Polimorfismo: naprossene non mostra polimorfismo.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo, ad eccezione del periodo di retest, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento è una doppia sacca di polietilene posta in fusto di polietilene posta a sua volta in un contenitore di polietilene; sono stati presentati studi di stabilità in questo contenitore ed è stato stabilito un periodo di re-test di 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Momendol è disponibile come capsule molli contenenti 220 mg di principio attivo.

Per le capsule molli gli eccipienti sono i seguenti:

Contenuto della capsula: macrogol 600, acido lattico, acqua depurata.

Rivestimento della capsula: gelatina, sorbitolo/ glicerolo speciale (50:50), blu brillante (E133).

Inchiostro di stampa: inchiostro bianco (opacode nsp 78 18022) (etanolo, etil acetato, propilen glicole, titanio diossido, polivinil acetato ftalato, alcool isopropilico, polietilen glicole, acqua depurata, ammonio idrossido), lecitina, trigliceridi a catena media.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea. ad eccezione di blu brillante (133), inchiostro bianco, sorbitolo/glicerolo per i quali il produttore ha definito idonee specifiche di controllo.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 equivalente al medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico, autorizzato in Italia.

Sono stati forniti dati comparativi relativi 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 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**

Le capsule molli sono confezionate in blister di PVC/PCTFE/Al.

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 con una conservazione a temperatura non superiore 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 Momendol è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Momendol dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Momendol contiene un principio attivi noto, presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Momendol si usa per il trattamento sintomatico di breve durata dei dolori lievi e moderati quali dolore muscolare ed articolare, mal di testa, mal di denti e dolori mestruali. Momendol può essere utilizzato anche nel trattamento della 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://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di naprossene è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di naprossene è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Momendol contiene un principio attivo noto già, presente nel medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC delle capsule molli è stata supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici delle capsule molli e quelli medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico autorizzato in Italia.

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, controllato, randomizzato, a dose singola, 2 periodi, 2 sequenze, crossover condotto su 24 volontari sani di sesso maschile, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 8 giorni è stato previsto tra le somministrazioni.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specifici tempi dopo la somministrazione, fino a 72 ore. I livelli plasmatici di principio attivo sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax e t½. 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

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio e sono stati trattati con almeno 1 dose. 21 soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi statistica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio venivano registrati 3 eventi avversi giudicati correlati con le formulazioni in studio, quali dispepsia, diarrea e orticaria. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi direttamente correlati con le formulazioni in studio.

La frequenza degli eventi avversi è simile tra medicinale test e medicinale di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **NAPROSSENE** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | **101.64** | **98.96 - 104.39** |
| **Cmax** | **89.71** | **84.33 - 95.44** |

*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 Momendol 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 Momendol.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * ipersensibilità, comprese reazioni di tipo anafilattico (anafilattoide) * peggioramento dell’asma * disturbi visivi * gravi reazioni cutanee, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica * inibizione di aggregazione piastrinica con prolungamento del tempo di sanguinamento * emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, con aumentato rischio in pazienti anziani e consumatori abituali di alte dosi di alcool * aumentato rischio di ulcerazione o emorragia per trattamento concomitante con altri FANS, corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico * peggioramento di colite ulcerosa, morbo di Crohn * ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema * gravi reazioni a livello renale (soprattutto in pazienti anziani, in pazienti con insufficienza renale cronica, in pazienti in trattamento con diuretici soprattutto quelli in terapia intensiva, o in seguito ad interventi chirurgici maggiori che comportano ipovolemia) * gravi reazioni a livello epatico, inclusi ittero ed epatite * mascheramento di sintomi di malattie infettive * aumentato rischio di aborto e di malformazione per uso nel primo e secondo trimestre di gravidanza * per uso nel terzo trimestre di gravidanza: problemi cardiopolmonari e renali nel feto; inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio * per uso nel terzo trimestre di gravidanza e in allattamento: prolungamento del tempo di sanguinamento per madre e neonato |
| Rischi importanti potenziali | * aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) * effetti negativi sull’ovulazione * compromissione della capacità di guidare e di usare macchinari a causa della possibile insorgenza di sonnolenza, capogiro, vertigini o insonnia * aumento di effetti indesiderati da ciclosporina per trattamento concomitante * aumento di effetti indesiderati da litio per trattamento concomitante * aumento di effetti indesiderati da metotressato per trattamento concomitante * riduzione dell’effetto antipertensivo di diuretici e di altri farmaci antiipertensivi per trattamento concomitante * peggioramento di insufficienza cardiaca * ulteriore deterioramento della funzione renale (compresa una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile) in pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) per trattamento concomitante con un ACE inibitore o di un antagonista dell’angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi |
| Informazioni mancanti | * uso nei bambini e negli adolescenti tra i 12 e i 16 anni. |

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 Momendol sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Momendol 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 Momendol è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza dimostra che Momendol capsule molli e il medicinale di riferimento Lasonil antinfiammatorio e antireumatico autorizzato in Italia 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>).