

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**MOMENTFENE**

(Ibuprofene)

**A.C.R.A.F.**

**Numero di AIC: 043864**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Momentfene e a cosa serve?**

Momentfene è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 600 mg di principio attivo.

Momentfene è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Brufen.

Momentfene si usa:

come antireumatico in:

1. osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still;

come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

1. nella traumatologia accidentale e sportiva;
2. nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;
3. in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;
4. in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;
5. in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;
6. in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;
7. in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

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

Momentfene può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose raccomandata è di 1-3 compresse da 600 mg al giorno.

Nei pazienti con problemi al rene e al fegato il dosaggio può essere più basso.

Il medicinale deve essere assunto possibilmente durante i pasti

Le compresse vanno assunte intere (non masticate o frantumate) con un po’ di acqua.

**3) COME FUNZIONA Momentfene?**

Momentfene, 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 Momentfene?**

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

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

Momentfene 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’ Momentfene E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Brufen, i benefici di Momentfene 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 Momentfene?**

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 Momentfene.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Momentfene**

Il 19 gennaio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Momentfene.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Momentfene 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 28.12.2016

**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 A.C.R.A.F. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Momentfene il 19 gennaio 2017.

Momentfene può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Momentfene è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene presente nel medicinale di riferimento Brufen, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Momentfene, 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.

Momentfene è utilizzato

a) come antireumatico in:

- osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still.

b) come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

- nella traumatologia accidentale e sportiva;

- nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;

- in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;

- in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;

- in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;

- in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;

- in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

Poiché Momentfene contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Brufen 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 Momentfene compresse rivestite con film e quelli del medicinale di riferimento Brufen.

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 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.

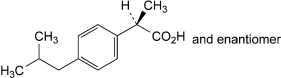
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Momentfene contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.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 ai due 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 principio attivo è confezionato in busta di polietilene. Il periodo di retest è definito in 48 mesi per un produttore e in 60 mesi per l’altro.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Momentfene è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 600mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono i seguenti: amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina, carbossimetilamido sodico, povidone, talco, biossido di silicio, sodio laurilsolfato, opadry II OY-l28900 (composto da:lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol 4000).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di seguenti biossido di silicio, Opadry II OY-l28900 le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

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 Brufen.

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**

Momentfene è confezionato in blister PVC/PVDC/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 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 Momentfene è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Momentfene dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Momentfene è utilizzato

a) come antireumatico in:

- osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still.

b) come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

- nella traumatologia accidentale e sportiva;

- nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;

- in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;

- in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;

- in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;

- in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;

- in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

**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 degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Momentfene contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Brufen 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 Momentfene compresse rivestite con film e quelli del medicinale di riferimento Brufen.

Lo studio è caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi di GCP. Sono stati forniti certificati analitici per il medicinale test ed il medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è di tipo comparativo, in aperto, randomizzato, a dose singola (1 x 600 mg), 2-periodi, crossover condotto in 28 volontari sani di entrambi i sessi, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 5 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

I campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici del principio attivo sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC/UV opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite nello studio sono state: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. 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

Nello studio 28 soggetti sono stati arruolati, hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non sono stati riscontrati eventi avversi correlati con le formulazioni in studio.

*Parametri farmacocinetici*

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **IBUPROFENE** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 152.33 µg/mL\*h | 154.53 µg/mL\*h | 0.99 | 0.95-1.02 |
| **AUC0-∞** | 154.69 µg/mL\*h | 156.66 µg/mL\*h | 0.99 | 0.95-1.02 |
| **Cmax** | 34.73 µg/mL | 38.08 µg/mL | 0.91 | 0.85-0.98 |

*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 Momentfene 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 Momentfene.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Importanti rischi identificati** | * Perforazione , ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale * Effetti ematologici * Uso durante il terzo trimestre di gravidanza * Reazioni di ipersensibilità / reazioni allergiche. * Malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, ritenzione di fluidi, ipertensione, edema) * Malattie cerebrovascolari (ictus) * Sanguinamento e/o ulcerazione dovuta alla somministrazione contermporanea di altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 * Aumentata frequenza di eventi avversi nei pazienti anziani (in particolare disturbi gastrointestinali come sanguinamento, ulcerazione e perforazione) * Gravi reazioni cutanee incluse la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e la dermatite bollosa * Tossicità renale * Aumentato rischio di sanguinamento in pazienti adulti che assumono acvido acetil salicilico (anche a basse dosi) * Disturbi epatici per trattamenti di lunga durata * Rischio di insufficienza renale in bambini disidratati |
| Importanti rischi potenziali | * Peggioramento di malattie infettive durante il trattamento con FANS * Uso off-label (per esempio nei bambini al di sotto di 12 annidi età) * Uso nel primo trimestre di gravidanza |
| Informazioni mancanti | * Uso della forma orale di ibuprofene per il trattamento del dotto arterioso pervio (PDA) nei neonati * Uso nei bambini al di sotto di 12 anni di età |

Attività routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono previste per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre alle misure contenute nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel Foglio Illustrativo, non sono al momento previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

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

Il rapporto beneficio/rischio di Momentfene 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 Momentfene 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 Momentfene e il medicinale di riferimento Brufen 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>).