

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PROMAZINA DOC**

(Promazina cloridrato)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 044108**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Promazina DOC è un medicinale contenente il principio attivo promazina cloridrato ed è disponibile in gocce orali, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione del 4%.

Promazina DOC è un “medicinale generico”, cioè è equivalente ad un “medicinale di riferimento”, Talofen, autorizzato in Italia con procedura nazionale.

Promazina DOC si usa negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età per trattare:

* agitazione psicomotoria o comportamento aggressivo.
* schizofrenia ed altri disturbi psicotici.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Promazina DOC?**

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

Generalmente, la dose raccomandata negli adulti è pari a 15 gocce 4 volte al giorno (120 mg/die); nei bambini sopra i 12 anni e negli adolescenti la dose orale raccomandata è di 5-15 gocce al giorno (10-30 mg/die). Il medico può valutare di aumentare queste dosi nei pazienti che non rispondono al trattamento.

I pazienti con insufficienza epatica devono iniziare con un dosaggio basso ed essere attentamente monitorati.

Promazina DOC non deve essere impiegato nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa della mancanza di dati su efficacia e sicurezza.

**3) COME FUNZIONA Promazina DOC?**

Promazina DOC, il cui codice ATC è N05AA03, contiene il principio attivo promazina cloridrato che appartiene al gruppo delle fenotiazine ed ha un’azione sedativa per la sua azione bloccante dei recettori dell’istamina ed antipsicotica perché antagonizza dopamina e serotonina che sono due neurotrasmettitori la cui alterazione ed eccessiva produzione provoca **reazioni** esagerate e scomposte (a**gitazione psicomotoria,** comportamento **aggressivo, ecc.).**

**4) COME È STATO STUDIATO Promazina DOC?**

Poiché Promazina DOC è un medicinale generico ed è somministrato come gocce orali, soluzione con stessa composizione in principio attivo e una composizione comparabile in eccipienti del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Promazina DOC è un medicinale generico ed è terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Promazina DOC E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10,11,12 aprile 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Talofen, i benefici di Promazina DOC 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 Promazina DOC?**

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 Promazina DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Promazina DOC**

L’11 luglio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Promazina DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Promazina DOC 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 28.11.2017.

**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 DOC Generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Promazina DOC l’11 luglio 2017.

Promazina DOC 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.

Promazina DOC è un medicinale generico contenente il principio attivo promazina cloridrato presente nel medicinale di riferimento Talofen, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Promazina DOC, il cui codice ATC è N05AA03, contiene il principio attivo promazina cloridrato che è un antagonista dei recettori H1 dell’istamina e dei recettori della dopamina e della serotonina. Questo meccanismo d’azione è alla base dell’effetto sedativo ed antipsicotico della promazina.

Promazina DOC è utilizzato negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età per il trattamento dell’agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo e per il trattamento della schizofrenia ed altri disturbi psicotici.

Poiché Promazina DOC contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Talofen è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; inoltre, poiché Promazina DOC è somministrato come gocce orali soluzione, è stata concessa 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 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 mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Promazina DOC 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 PROMAZINA CLORIDRATO**

Nome chimico: 3-(10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C17H21ClN2S

Peso molecolare: 320.9 g/mol

# CAS: [53-60-1]

Aspetto: polvere cristallina, leggermente igroscopica, di colore da bianco a quasi bianco.

Solubilità: Molto solubile in acqua; generosamente solubile in etanolo e diclorometano.

Il principio attivo promazina cloridrato è presente in Farmacopea Europea. Il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento è costituito da una doppia busta di polietilene posizionata in un’ulteriore busta di polietilene nero; il tutto è inserito in barattoli di cartone.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Promazina DOC è disponibile in gocce orali, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione del 4%.

Gli eccipienti sono i seguenti: sorbitolo liquido non cristallizabile, sodio solfito anidro, potassio metabisolfito, sodio metile p-idrossibenzoato, sodio propile p-idrossibenzoato, etanolo 96%, acqua depurata.

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 Talofen.

Gli eccipienti hanno la stessa composizione in principio attivo e una composizione comparabile in eccipienti rispetto al medicinale di riferimento.

**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**

Promazina DOC è confezionato in un flacone in vetro ambrato di tipo III con contagocce in PE e con capsula di chiusura in PP a prova di bambino. 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. Il medicinale deve essere conservato 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 Promazina DOC è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Promazina DOC dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Promazina DOC è utilizzato negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età per il trattamento dell’agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo e per il trattamento della schizofrenia ed altri disturbi psicotici..

**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 della promazina cloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di promazina cloridrato è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Promazina DOC contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Talofen 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 Promazina DOC è ben conosciuto ; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Promazina DOC è somministrato come gocce orali, soluzione con una composizione in eccipienti comparabile con quella del 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 Promazina DOC.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Ipersensibilità  Patologie del sistema nervoso (Sindrome Neurolettica Maligna, depressione)  Tromboembolismo venoso  Patologie cardiache (inversione dell’onda T, aritmie cardiaca, arresto cardiaco, morte improvvisa)  Patologie epatiche  Ipotensione ortostatica  Sintomi extrapiramidali e sintomi da astinenza in neonati esposti durante il terzo mese di gravidanza.  Depressione midollare  Sindrome da astinenza (nausea, vomito, vertigini, tremore, agitazione)  Discinesia tardiva  Convulsioni/ Soglia convulsiva abbassata  Manifestazioni di fotosensibilità  Uso concomitante di farmaci che inducono il prolungamento dell’intervallo QT con rischio di aritmia cardiaca |
| Rischi potenziali importanti | Tentativi di suicidio  Uso in pazienti anziani con demenza (incremento della mortalità e degli eventi cerebrovascolari)  Agranulocitosi e leucopenia  Encefalopatie, danno cerebrale  Depressione respiratoria  Sonnolenza e sedazione durante la guida e l’uso di macchinari |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni  Allattamento  Uso in gravidanza |

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 Promazina DOC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Promazina DOC e il medicinale di riferimento Talofen 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>).