

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**SOLMUCOL MUCOLITICO**

(N-acetilcisteina)

**Ibsa Farmaceutici Italia**

**Numero di AIC: 040932**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Solmucol mucolitico è un medicinale contenente il principio attivo N-acetilcisteina ed è disponibile come:

* compresse orosolubili contenenti 100 mg e 200 mg di principio attivo;
* granulato per soluzione orale in bustine contenenti 100 mg e 200 mg di principio attivo;
* compresse effervescenti contenenti di 600 mg di principio attivo;
* sciroppo contenente il principio attivo alla concentrazione di 100 mg/5 ml.

Solmucol mucolitico è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Fluimucil mucolitico.

Solmucol mucolitico è un medicinale utilizzato per rendere il catarro più fluido e quindi più facilmente eliminabile nei pazienti che hanno malattie delle vie respiratorie acute o che durano anche da lungo tempo (croniche).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Solmucol mucolitico?**

Solmucol mucolitico, nelle confezioni da 100 mg e 200 mg compresse orosolubili, 100 mg e 200 mg granulato per soluzione orale e nella confezione da 100 mg/5 ml sciroppo, è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Solmucol mucolitico 600 mg compresse effervescenti è un medicinale non soggetto a prescrizione medica (SOP).

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di 200 mg (due bustine o due compresse orosolubili da 100 mg o una bustina o una compressa orosolubile da 200 mg, 10 ml di sciroppo) per due o tre volte al giorno. La dose massima giornaliera è di 600 mg.

La compressa da 600 mg deve essere assunta una volta al giorno.

Per i bambini di età superiore a 2 anni e gli adolescenti (12-18 anni) il medico stabilirà la dose in funzione dell’età e del peso del bambino.

Il contenuto di una bustina di granulato deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua: mescolare fino a solubilizzazione completa e assumere immediamente.

Le compresse orosolubili devono essere sciolte lentamente in bocca senza masticare.

Le compresse effervescenti devono essere sciolte in mezzo bicchiere d'acqua mescolando al bisogno con un cucchiaino.

Per preparare lo sciroppo è necessario eguire le istruzioni per far cadere nel flacone la polvere contenuta nel tappo; lo sciroppo va agitato energicamente fino a completa solubilizzazione; la dose da somministrare deve essere misurata con il bicchiere dosatore, contenuto nella confezione.

**3) COME FUNZIONA Solmucol mucolitico?**

Solmucol mucolitico, il cui codice ATC è R05CB01, contiene il principio attivo N-acetilcisteina che appartiene alla classe farmaci mucolitici, cioè esercita un'azione fluidificante sulle secrezioni mucose dell'apparato respiratorio, in quanto rompe i legami delle molecole che compongono il muco denso e vischioso, rendendolo così più fluido.

**4) COME È STATO STUDIATO Solmucol mucolitico**

Poiché Solmucol Mucolitico è un medicinale generico ed è assunto sottoforma di soluzione orale o sciroppo non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

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

**6) PERCHE’ Solmucol mucolitico E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Unica del Farmaco (CUF) e la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) hanno concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Fluimucil mucolitico, i benefici di Solmucol mucolitico sono superiori ai rischi individuati. Le Commissioni hanno, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (C per Solmucol mucolitico 600 mg compresse effervescenti e C-bis per le altre confezioni).

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

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 Solmucol mucolitico.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Solmucol mucolitico**

Tra il 1994 e il 2017 il Ministero della Sanità e l’AIFA hanno rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di Solmucol Mucolitico.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Solmucol Mucolitico, 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 28.04.2017.

**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, il Ministero della Sanità e l’AIFA hanno rilasciato ad Ibsa Farmaceutici Italia l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni di Solmucol mucolitico tra il 1994 e il 2017.

Solmucol mucolitico 600 mg compresse effervescenti è un medicinale non soggetto a prescrizione medica (SOP).

Solmucol mucolitico, nelle confezioni da 100 e 200 mg compresse orosolubili, 100 e 200 mg granulato per soluzione orale e nella confezione da 100 mg/5 ml sciroppo, è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

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

Solmucol mucolitico è un medicinale generico contenente il principio attivo N-acetilcisteina, presente nel medicinale di riferimento Fluimucil Mucolitico, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Solmucol Mucolitico, il cui codice ATC è R05CB01, contiene il principio attivo N-acetilcisteina che appartiene alla classe farmaci mucolitici. La N‑acetilcisteina (NAC) esercita un'intensa azione mucolitico-fluidificante sulle secrezioni mucose e muco-purulente.

Solumucol mucolitico si usa peril trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa.

Poiché Solmucol mucolitico contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Fluimucil Mucolitico è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Solmucol mucolitico è somministrato come soluzione orale o sciroppo, 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.

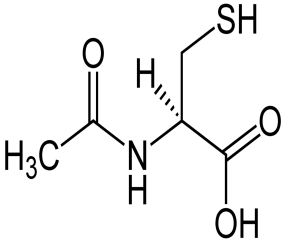
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Solmucol mucolitico contiene un principio attivo noto, presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO**  N-acetilcisteina

Nome chimico: (R)-2-acetilamino-3-sulfanil acido propanoico

Struttura:



Formula molecolare: C5H9NO3S

Peso molecolare: 163.19 g/mol

CAS: [696-91-1]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in acqua e metanolo, insolubile in cloruro di metilene.

Polimorfismo :N-acetilcisteina non mostra polimorfismo.

Il principio attivo N-acetilcisteina è presente inFarmacopea Europea ed il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

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

Il confezionamento è una doppia sacca di polietilene inserita in un fusto di cartone; il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Solmucol mucolitico è disponibile in compresse orosolubili, granulato per soluzione orale ai dosaggi di 100 e 200 mg, compresse effervescenti al dosaggio di 600 mg, sciroppo al dosaggio di 100mg/5ml.

Gli eccipienti sono i seguenti.

Compresse orosolubili da 100 mg: bicarbonato di sodio, bicarbonato di potassio, sorbitolo, xilitolo, magnesio stearato, aroma arancia (composto da olio essenziale di arancia senza terpeni, gomma arabica, malto destrina).

Compresse orosolubili da 200 mg: bicarbonato di sodio, bicarbonato di potassio, sorbitolo, xilitolo, magnesio stearato, silice colloidale anidra, aspartame, aroma limone.

Granulato per soluzione orale: xilitolo, saccarina sodica, silice colloidale anidra, aroma arancia (composto da olio essenziale di arancia senza terpeni, gomma arabica, maltodestrina).

Compresse effervescenti: acido citrico, maltodestrina, bicarbonato di sodio, aroma arancia, leucina e saccarina sodica

Sciroppo gusto tropicale e albicocca: sodio citrato, sodio benzoato (E211), potassio sorbato (E202), sodio edetato, aroma tropicale, aroma albicocca, maltitolo sciroppo, acqua depurata.

Sciroppo gusto fragola e lampone: sodio citrato, sodio benzoato (E211), potassio sorbato (E202), sodio edetato, aroma fragola, aroma lampone, maltitolo sciroppo, acqua depurata.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione degli aromi per i quali il produttore ha proposto adeguate specifiche di controllo.

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 Fluimucil mucolitico, 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 per tutti i dosaggi 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**

Solmucol mucolitico compresse orosolubili è confezionato in blister alluminio/alluminio; Solmucol mucolitico granulato per soluzione orale è confezionato in bustine in carta/alluminio/polietilene; Solmucol mucolitico compresse effervescenti è confezionato in tubi di polipropilene; Solmucol mucolitico sciroppo è confezionato in flacone in polietilene con un bicchiere dosatore in copolimero stirene-acrilonitrile.

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, sono stati autorizzati i seguenti periodi di validità:

* Solmucol mucolitico compresse orosolubili: 3 anni.
* Solmucol mucolitico granulato per soluzione orale: 4 anni.
* Solmucol mucolitico compresse effervescenti: 3 anni.
* Solmucol mucolitico sciroppo: 3 anni.

Il granulato per soluzione orale deve essere conservato a temperatura in feriore a 25°C; le altre confezioni non necessitano di particolari condizioni di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Solmucol mucolitico si usa per il trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa.

**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 N-acetilcisteina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di N-acetilcisteina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Solmucol mucolitico contiene un principio attivo noto già usato come, presente nel medicinale di riferimento Fluimucil mucolitico, 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 Solmucol mucolitico è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Solmucol mucolitico è somministrato come soluzione orale o sciroppo.

**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 Solmucol mucolitico.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Aumentato rischio di ostruzione respiratoria nei bambini di età inferiore a 2 anni  Reazioni severe per ipersensibilità incluso shock anafilattico |
| Rischi importanti potenziali | Reazioni gravi a carico della pelle  Effetti clinici derivanti dalle proprietà anticoagulanti e che inibiscono l’aggregazione piastrinica dell’acetilcisteina  Gastrolesività indotta da alte dosi di acetilcisteina |
| Informazioni mancanti | Uso in donne incinte e in 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 Solmucol mucolitico sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Solmucol mucolitico 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 Solmucol mucolitico 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>).