

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TACHIDOLENE**

(paracetamolo e codeina fosfato)

**Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F.**

**Numero di AIC: 044057**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Tachidolene è un medicinale che contiene l’associazione di due principi attivi, paracetamolo e codeina fosfato; è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 1000 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina.

Tachidolene è indicato in adultienegli adolescenti (età superiore a 12 anni) per il trattamento dei sintomi del dolore di intensità moderata che non risponde adeguatamente al trattamento con analgesici non oppioidi usati da soli.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO** **Tachidolene?**

Tachidolene è un medicinale può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

La dose raccomandata negli adulti è di 1 compressa ogni 4 ore, fino ad un massimo di 3 compresse al giorno. La dose raccomandata negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) è di 1 compressa ogni 6 ore, fino ad un massimo di 3 compresse al giorno. Tachidolene può essere somministrato per un massimo di tre giorni.

Tachidolene non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Tachidolene non deve essere usato in pazienti che hanno una grave malattia del fegato o una malattia del fegato in fase attiva.

**3) COME FUNZIONA Tachidolene?**

Tachidolene, il cui codice ATC è N02AA59, contiene i principi attivi codeina e paracetamolo che appartengono alla classe “Analgesici, alcaloidi naturali dell’oppio”.

Il paracetamolo ha effetti analgesici e antipiretici. La codeina è un analgesico ad azione centrale debole; l’effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. L'associazione paracetamolo-codeina possiede un’attività antidolorifica superiore a quella dei suoi componenti presi singolarmente e ha dimostrato di essere efficace nel dolore acuto. La loro azione è sinergica in quanto il paracetamolo agisce sui meccanismi centrali e periferici del dolore, mentre la codeina interagisce con i recettori specifici per gli oppioidi.

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

Paracetamolo e codeina e la loro associazione sono medicinali di impiego ben noto. Sono stati presentati numerosi studi clinici pubblicati in letteratura che dimostrano la sicurezza e l’efficacia dell’associazione di paracetamolo con codeina, quando assunta per l’eliminazione del dolore acuto.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Tachidolene?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con il paracetamolo e la codeina sono disturbi allo stomaco e all’intestino, nausea o vomito, stipsi, sonnolenza, sedazione, vertigini, restringimento delle pupille, ritenzione urinaria, disturbi psichiatrici (euforia, disforia), reazioni allergiche di vario tipo e gravità, riduzione delle cellule del sangue, infiammazione del pancreas, problemi al fegato o ai reni.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Tachidolene si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHÉ Tachidolene È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Tachidolene 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 Tachidolene?**

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 Tachidolene.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Tachidolene**

Il 31 gennaio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Tachidolene.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Tachidolene 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 16.12.2016.

**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 Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Tachidolene il 31 gennaio 2017.

Tachidolene è un medicinale che può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

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

Tachidolene, il cui codice ATC è N02AA59 è un medicinale di impiego ben noto che contiene come principi attivi l’associazione di paracetamolo e codeina. Il paracetamolo ha effetti analgesici e antipiretici. Il meccanismo di azione non è chiaro, sebbene sia ritenuto che possa agire attraverso l’inibizione della sintesi delle prostaglandine. La codeina è un analgesico ad azione centrale debole. la codeina esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi µ, anche se la codeina ha una bassa affinità per questi recettori, e il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. L'associazione paracetamolo-codeina possiede un’attività antalgica superiore a quella dei suoi componenti presi singolarmente. La loro azione è sinergica in quanto il paracetamolo agisce sui meccanismi biochimici centrali e periferici del dolore, mentre la codeina interagisce con i recettori oppioidi.

Tachidolene è indicato nel trattamento del dolore di grado moderato che non risponde al trattamento con analgesici non-oppioidi utilizzati da soli.

A supporto della richiesta di AIC di Tachidolene sono stati forniti dati bibliografici di studi clinici pubblicati in letteratura da oltre 10 anni; non sono stati condotti nuovi studi non clinici e clinici, approccio accettabile per un medicinale contenente principi attivi per i quali è dimostrato un uso consolidato.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie 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 Tachidolene contiene un principio attivo noto; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

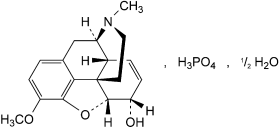
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

**II.1.1 Codeina emidrato fosfato**

Nome chimico: 7,8-Didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol phosphate hemihydrate

Struttura:



Formula molecolare: C18H24NO7P,½H2O

Peso molecolare: 406.40 g/mol

# CAS: [41444-62-6]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o piccolo cristalli incolori

Solubilità: molto solubile in acqua, poco solubile o molto poco solubile in etanolol (96 per cento).

Il principio attivo codeina 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 il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

Il confezionamento primario è costituito da doppia busta di polietilene contenuto all’interno di un apposito tamburo in acciaio ed è stato approvato un periodo di retest di 5 anni .

**II.1.2 Paracetamolo**

Nome chimico: *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.2 g/mol

# CAS: [103-90-2]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca..

Solubilità: poco solubile in acqua, liberamente solubile in alcool, molto poco in cloruro di metilene

Il principio attivo paracetamolo è presente in Farmacopea Europea. 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.

In entrambi i casi tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dai certificati di conformità alla Farmacopea Europea.

Per il primo produttore è stato approvato un periodo di retest di 5 anni e il confezionamento primario è costituito da una busta di polietilene, contenuto all’interno di un apposito contenitore.

Per il secondo produttore è stato approvato un periodo di retest di 5 anni e il confezionamento primario è costituito da doppia busta di polietilene a bassa densità, riposta in un’ulteriore busta di polietilene ad alta densità contenuto all’interno di un apposito contenitore in fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Tachidoleneè disponibile in compresse rivestite con film contenenti 1000 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina fosfato.

Le compresse sono compresse rivestite con film di colore giallo di forma oblunga, con una linea di frattura.

Gli eccipienti sono i seguenti: povidone, croscarmellosa sodica, acido stearico (vegetale), silice precipitata, sodio laurilsolfato, opadry II giallo (polivinil alcool, titanio diossido, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del sistema colorante (ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso) le cui specifiche sono state opportunamente definite dal produttore e ad eccezione della silice precipitata conforme alla monografia della 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.

**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**

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche sia del paracetamolo che della codeina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici dei due principi attivi.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Tachidolene è indicato nel trattamento del dolore moderato che non risponde al trattamento con analgesici non-oppioidi utilizzati da soli. L’utilizzo del medicinale è indicato nei pazienti con età superiore a 12 anni.

**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>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo e della codeina è ben conosciuta; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia dei principi attivi contenuti in Tachidolene sono ben conosciuti. Nell’overview clinica redatta da un esperto qualificato è stata fornita una approfondita rassegna dei dati bibliografici relativi alla sicurezza e all’efficacia del paracetamolo e della codeina utilizzati da soli e in associazione.

**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 Tachidoleme.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati * Utilizzo in pazienti affetti da grave anemia emolitica. * Utilizzo so in pazienti con insufficienza epatocellulare grave e patologie epatiche in fase attiva. * Utilizzo in pazienti con pressione intracranica elevata * Utilizzo in pazienti con trauma cranico * Utilizzo in pazienti con depressione respiratoria * Utilizzo in pazienti con asma acuto * Utilizzo in pazienti con alcoolismo acuto * Utilizzo concomitante di inibitori delle * Utilizzo concomitante di agonisti e antagonisti della morfina * Utilizzo in gravidanza * Utilizzo durante l’allattamento * Utilizzo in pazienti che sono metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6 * Utilizzo in pazienti con ipertrofia prostatica * Utilizzo in pazienti con patologie intestinali infiammatorie o ostruttive * Utilizzo in pazienti con malattia di Addison * Utilizzo negli anziani * Utilizzo in pazienti con asportazione della colecisti * Utilizzo in pazienti con deficit di Glucosio-6-fosfato deidrogenasi * Utilizzo in pazienti con compromissione renale grave * Overdose * Cefalea da utilizzo eccessivo di medicinali |
| Rischi importanti potenziali | * Utilizzo in pazienti pediatrici che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia * Dipendenza fisica o psicologica da oppioidi * Utilizzo in bambini con funzione respiratoria compromessa |
| Informazioni mancanti | * Utilizzo in bambini di età inferiore a 12 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 Tachidolene sono state presentate sufficienti informazioni.

Il rapporto beneficio/rischio di Tachidolene è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano. Il foglio illustrativo di Tachidolene non è stato sottoposto direttamente al test di leggibilità; è stato presentato un Bridging Report, utilizzando come riferimento il foglio illustrativo di un medicinale simile per il quale in precedenza era stato approvato lo User Test, in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Tachidolene è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

La letteratura pubblicata supporta la sicurezza e l’efficacia del medicinale nelle indicazioni proposte.

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>).