

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TACHIFLUDEC**

(paracetamolo, acido ascorbico, fenilefrina)

**Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF**

**Numero di AIC: 034358**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Tachifludec. Esso spiega come Tachifludec 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 Tachifludec.

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

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

Tachifludec è un medicinale contenente i principi attivi paracetamolo, acido ascorbico (vitamina C), fenilefrina ed è disponibile come polvere per soluzione orale in bustine contenenti 600 mg di paracetamolo, 40 mg di acido ascorbico, 8,2 mg di fenilefrina.

Tachifludec è utilizzato, negli adulti e negli adolescenti (di età superiore a 12 anni) per il trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza, inclusi il dolore, la febbre e la congestione nasale ad essi associati.

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

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

La dose raccomandata è di una bustina ogni 4-6 ore, fino ad un massimo di 3 bustine al giorno.

I pazienti con gravi problemi al fegato e i bambini di età inferiore a 12 anni non devono assumere Tachifludec.

La polvere contenuta in una bustina deve essere sciolta in mezzo bicchiere di acqua molto calda e successivamente diluita, a piacere, con acqua fredda e dolcificata.

**3) COME FUNZIONA Tachifludec?**

Tachifludec, il cui codice ATC è N02BE51, contiene i principi attivi paracetamolo, acido ascorbico (vitamina C), fenilefrina.

Il paracetamolo possiede azione antidolorifica ed antipiretica (abbassa la febbre); l’attività antidolorifica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la sintesi delle prostaglandine a livello del sistema nervoso centrale: le prostaglandine sono sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue; l’azione antipiretica si esplica sui centri ipotalamici termoregolatori, azione che si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso la vasodilatazione.

L’acido ascorbico (vitamina C) potenzia i meccanismi di difesa e immunitari dell'organismo: nelle fasi iniziali di un’infezione acuta virale, incluso il raffreddore comune, si verifica spesso una perdita di vitamina C.

La fenilefrina induce la vasocostrizione dei piccoli capillari della mucosa nasale, attenuandone la congestione che si verifica in caso di raffreddore.

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

Sono stati presentati studi clinici e numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia di paracetamolo, acido ascorbico (vitamina C), fenilefrina, quando assunti contemporaneamente per il trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza.

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

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con l’uso di Tachifludec devono essere riferiti ai principi attivi contenuti nel medicinale.

Gli effetti indesiderati di paracetamolo sono principalmente reazioni cutanee di vario tipo e gravità (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica), reazioni di ipersensibilità (angioedema, edema della laringe, shock anafilattico), problemi epatici, problemi renali, problemi gastrointestinali e vertigini.

Gli effetti indesiderati di fenilefrina più comunemente riscontrati sono irritazione cutanea, tachicardia, ipertensione e molto più raramente nausea, vomito o anoressia.

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

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

La Commissione Unica del Farmaco (CUF) e la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) hanno concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Tachifludec 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 (Cbis).

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

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 Tachifludec.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Tachifludec**

Tra il 2000 e il 2017 il Ministero della Salute e l’AIFA hanno rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di Tachifludec.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Tachifludec 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 16.02.2017

**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 A.C.R.A.F. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale Tachifludec tra il 2000 e il 2017.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Tachifludec è un medicinale contenente in associazione tre principi attivi noti: paracetamolo, fenilefrina e acido ascorbico.

Tachifludec, il cui codice ATC è N02BE51, contiene tre principi attivi: paracetamolo (con proprietà analgesiche e antipiretiche) e fenilefrina (con effetti vasocostrittori) e acido ascorbico (vitamina C) con effetto protettivo sul sistema vascolare e attivante del sistema di difesa immunitario dell’organismo).

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico che viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. L’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la biosintesi delle prostaglandine a livello del Sistema Nervoso Centrale, elevando la soglia del dolore; l’azione antipiretica si esplica sui centri ipotalamici termoregolatori, azione che si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso vasodilatazione.

La fenilefrina è un farmaco simpatico-mimetico il cui effetto di vasocostrizione consente di alleviare i sintomi della congestione nasale.

L’acido ascorbico (vitamina C) immunitari potenzia le difese immunitarie dell’organismo e ha un effetto protettivo sul sistema vascolare.

Tachifludec è indicato negli adulti e negli adolescenti (di età superiore a 12 anni) per il trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza, inclusi il dolore, la febbre e la congestione nasale ad essi associati.

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 Tachifludec 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: 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: leggermente solubile in acqua, solubile in alcool, poco solubile in cloruro di metilene.

Polimorfismo: il paracetamolo non mostra polimorfismo.

Il principio attivo paracetamolo 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 di principio attivo proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

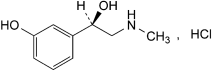
Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento è buste di polietilene poste all’interno di un fusto in fibra cartone. Il periodo di re-test è stabilito in 60 mesi.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO: FENILEFRINA**

Nome chimico: ((1*R*)-1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C9H14ClNO2

Peso molecolare: 203.7 g/mol

CAS: [61-76-7]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in acqua ed etanolo(96%) .

Polimorfismo: non presenta polimorfismo.

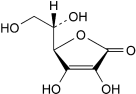
Il principio attivo fenilefrina a è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in doppia busta di polietilene all’interno di fusti in fibra. Il periodo di retest è stabilito in 36 mesi.

**II.1C PRINCIPIO ATTIVO: Acido Ascorbico**

Nome chimico: (5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one.

Struttura:



Formula molecolare: C6H8O6

Peso molecolare: 176.1 g/mol

CAS: [50-81-7]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolori che scoloriscono se esposti all’aria e all’umidità

Solubilità: solubile in acqua, moderatamente solubile in etanolo(96%) .

Polimorfismo: non presenta polimorfismo.

Il principio attivo acido ascorbico 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 principio attivo è confezionato in busta di polietilene a bassa densità all’interno di fusti in cartone. Il periodo di re-test è stabilito in 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Tachifludec è disponibile in polvere per soluzione orale contenenti 600 mg di paracetamolo, 40 mg di acido ascorbico e 10 mg di fenilefrina cloridrato. Esso è disponibile in differenti gusti: limone, limone e miele, arancia e menta.

Gli eccipienti, in funzione del diverso gusto, sono i seguenti:

* *soluzione per soluzione orale gusto limone*: saccarosio, acido citrico anidro, sodio citrato, amido di mais, sodio ciclamato, saccarina sodica, silice colloidale anidra, aroma limone, curcumina (E 100), sciroppo di glucosio essiccato
* *soluzione per soluzione orale gusto miele e limone*: saccarosio, acido citrico anidro, sodio citrato, amido di mais, sodio ciclamato, saccarina sodica, silice colloidale anidra, aroma limone, curcumina (E 100), sciroppo di glucosio essiccato
* *soluzione per soluzione orale gusto arancia:* Saccarosio, acido citrico anidro, sodio citrato, amido di mais, sodio ciclamato, saccarina sodica, silice colloidale anidra, aroma arancia rossa, curcumina (E100) ,sciroppo di glucosio essiccato
* *soluzione per soluzione orale gusto menta:* Saccarosio, acido citrico anidro, sodio citrato, amido di mais, sodio ciclamato, saccarina sodica, silice colloidale anidra, aroma menta.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione degli aromi le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Non ci sono eccipienti di origine animale; 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 una polvere omogenea in termini di contenuto di principi attivi e con una gusto gradevole. 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 le diverse confezioni del medicinale: 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**

La polvere per soluzione orale è confezionata in bustine termosaldate in materiale poliaccoppiato carta/alluminio/polietilene.

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 con 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 Tachifludec è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Tachifludec dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche dei principi attivi contenuti in Tachifludec sono state approfonditamente studiate; il richiedente l’AIC ha presentato, inoltre, una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici dei tre principi attivi.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Tachifludec è indicato negli adulti e negli adolescenti (di età superiore a 12 anni) per il trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza, inclusi il dolore, la febbre e la congestione nasale ad essi associati.

**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 del paracetamolo, della fenilefrina e della vitamina C è stata studiata approfonditamente e ad oggi ben conosciuta.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo, della fenilefrina e dell’acido ascorbico è stata studiata approfonditamente e ad oggi ben conosciuta.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Il profilo di sicurezza e l’efficacia dei principi attivi contenuti in Tachifludec sono ben conosciuti. Oltre gli studi clinici di efficacia effettuati negli anni scorsi, è stata fornita una relazione clinica redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici relativi alla sicurezza e all’efficacia dei tre principi attivi.

**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 Tachifludec.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | * Uso in pazienti con insufficienza epatocellulare2 * Peggioramento della circolazione sanguigna nei pazienti affetti da sindrome di Raynaud 1 * Peggioramento delle malattie renali 2 * Effetto midriatico 1 * Leggero aumento della glicemia nel sangue 1-4 * Rischio di danno epatico, soprattutto per sovradosaggio, trattamento prolungato, per somministrazione concomitante di sostanze e farmaci epatotossici o alcool 2 * Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), pustolosi esantematica acuta generalizzata) 1-2 * Ipersensibilità ai principi attivi o qualunque degli eccipienti 1-2-3-4 * Uso in pazienti affetti da patologie cardiovascolari (angina, ipertensione, aritmie)2 * interazione con beta-bloccanti, antidepressivi triciclici inibitori delle monoammino ossidasi, farmaci simpaticomimetci (effetti cardiovascolari )1 * Problemi cardiovascolari (e. ipertensione) 1 * Errore terapeutico o uso off-label (uso in soggetti di età inferiore a 12 anni) * Aumento del rischio di reazioni avverse (es. problemi ai reni, al fenato o gastrointestinali) in pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi-isomaltasi 4. * aumento della concentrazione di sodio in pazienti con ridotta funzionalità renale o con pazienti che seguono una dieta povera di sodio ( a causa della sua presenza) 4 * Aggravamento delle difficoltà ad urinare nei pazienti affetti da ipertrofia prostatica 1 * Aumento delle frequenza degli eventi avversi correlati con ipotiroidismo ( problemi cardiaci)1 * Peggioramento dell’ostruzione delle vie respiratorie in pazienti asmatici 1 |
| Rischi potenziali importanti | * Errore terapeutico o uso off-label (uso in pazienti affetti da insufficienza della glucosio 6—fosfato deidrogenasi)2 * Aumento dell’incidenza degli effetti collaterali quando il paracetamolo è combinato con altri FANS 1 |
| Informazioni mancanti | * Allattamento gravidanza e fertilità 1 |

1 = rischi correlati alla fenilefrina; 2 = rischi correlati al paracetamolo; 3 = rischi correlati all’acido ascorbico;

4 = rischi correlati agli eccipienti

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 Tachifludec sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Tachifludec 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 Tachifludec 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>).