

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**VIVINDUO FEBBRE E CONGESTIONE NASALE**

(Paracetamolo e pseudoefedrina)

**E-Pharma Trento**

**Numero di AIC: 044921**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Vivinduo febbre e congestione nasale i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Vivinduo febbre e congestione nasale E A COSA SERVE?**

Vivinduo febbre e congestione nasale è un medicinale contenente i principi attivi paracetamolo e pseudoefedrina ed è disponibile come granulato per soluzione orale in bustine contenenti 500 mg di paracetamolo e 60 mg di pseudoefedrina.

Vivinduo febbre e congestione nasale è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Triaminic.

Vivinduo febbre e congestione nasale è indicato negli adulti e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) nel trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Vivinduo febbre e congestione nasale?**

Vivinduo febbre e congestione nasale è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata per adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) è di 2-3 bustine fino a 3 volte al giorno.

Per i pazienti con problemi al fegato o ai reni le dosi possono essere ridotte.

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

Il contenuto di una bustina deve essere sciolto in un bicchiere di acqua (anche calda); la soluzione così ottenuta deve essere assunta immediatamente dopo la preparazione a stomaco pieno (dopo un pasto).

**3) COME FUNZIONA Vivinduo febbre e congestione nasale?**

Vivinduo febbre e congestione nasale, il cui codice ATC è R01BA52, contiene i principi attivi paracetamolo e pseudoefedrina.

Il paracetamolo possiede azione analgesica ed antipiretica: l’attività analgesica 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.

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

**4) COME È STATO STUDIATO Vivinduo febbre e congestione nasale?**

Poiché Vivinduo febbre e congestione nasale è un medicinale generico ed è assunto in forma di soluzione orale, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Vivinduo febbre e congestione nasale?**

Vivinduo febbre e congestione nasale 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’ Vivinduo febbre e congestione nasale E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 maggio 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Triaminic, i benefici di Vivinduo febbre e congestione nasale 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 (C-bis).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Vivinduo febbre e congestione nasale?**

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 Vivinduo febbre e congestione nasale.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Vivinduo febbre e congestione nasale**

Il 18 luglio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Vivinduo febbre e congestione nasale.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento Vivinduo febbre e congestione nasale, 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 09.06.2017

**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 E-Pharma Trento l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale E-Pharma Trento il 18 luglio 2017.

Vivinduo febbre e congestione nasale 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.

Vivinduo febbre e congestione nasale è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Triaminic, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Vivinduo febbre e congestione nasale, il cui codice ATC è R01BA52, contiene due principi attivi: paracetamolo (con proprietà analgesiche e antipiretiche) e pseudoefedrina (con effetti vasocostrittori)

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico: l’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la biosintesi delle prostaglandine a livello del S.N.C., 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 pseudoefedrina è un farmaco simpatico-mimetico il cui effetto di vasocostrizione consente di alleviare i sintomi della congestione nasale.

Vivinduo febbre e congestione nasale è indicato nel trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza.

Poiché Vivinduo febbre e congestione nasale contiene due principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Triaminic è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Vivinduo febbre e congestione nasale è somministrato come soluzione orale, 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 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 Vivinduo febbre e congestione nasale 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: 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 Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori di principio attivo proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

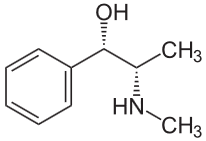
Per un produttore il confezionamento è costituito da una busta di polietilene posta all’interno di un fusto in fibra; per l’altro da una doppia sacca in polietilene a bassa densità posta all’interno di una sacca in HDPE, fusti in fibra o in HDPE.

In entrambi i casi il periodo di retest è stabilito in 60 mesi.

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

Nome chimico: (1*S*,2*S*)-2-(Methylamino)-1-phenylpropan-1-ol hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C10H16ClNO

Peso molecolare: 201.7 g/mol

CAS: [345-78-8]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolori

Solubilità: solubile in acqua ed etanolo(96%), moderatamente solubile cloruro di metilene.

Polimorfismo: psiudoefedrina non presenta polimorfismo.

Il principio attivo pseudoefedrina è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – 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 una doppia sacca di polietilene posta all’interno di un fusto in fibra. Il periodo di retest è stabilito in 60 mesi quando conservato a riparo dalla luce.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Vivinduo febbre e congestione nasale è disponibile come granulato per soluzione orale in bustine contenenti 500 mg di paracetamolo e 60 mg di pseudoefedrina.

Gli eccipienti sono i seguenti: Saccarosio, acido citrico anidro, aroma tropical, aroma pompelmo, sorbitolo, aspartame, sucralosio, saccarina sodica, polisorbato 20, colorante rosso barbabietola, colorante riboflavina sodio fosfato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (barbabietola, riboflavina) e degli aromi (aroma pompelmo e aroma tropicale) 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 Traminic.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche 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 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**

Vivinduo febbre e congestione nasale è confezionato in bustine multistrato di PE/Al/PE/carta.

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.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di V Vivinduo febbre e congestione nasale è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Vivinduo febbre e congestione nasale dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Vivinduo febbre e congestione nasale contiene due principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Triaminic è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Vivinduo febbre e congestione nasale è utilizzato nel trattamento dei sintomi del raffreddore e della febbre in adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 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>).

**Tossicologia**

La tossicologia del paracetamolo e della pseudoefedrina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo e della pseudoefedrina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Vivinduo febbre e congestione nasale contiene due principi attivi noti e presenti nel medicinale Triaminic 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 dei due principi attivi di Vivinduo febbre e congestione nasale sono ben conosciuti. Poiché Vivinduo febbre e congestione nasale è somministrato come soluzione orale è stata concessa l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il 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 Vivinduo febbre e congestione nasale.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Uso in pazienti con insufficienza epatica  Uso in pazienti con insufficienza renale  Uso in pazienti affetti da alcolismo cronico  Rischio di danno epatico, soprattutto per sovradosaggio, trattamento prolungato, per somministrazione concomitante di sostanze e farmaci epatotossici (ad esempio, antiepilettici, rifampicina, alcool)  Gravi reazioni cutanee, sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), pustolosi esantematica acuta generalizzata)  Ipersensibilità ai principi attivi (broncospasmo, anafilassi)  Uso in pazienti affetti da patologie cardiovascolari (angina, ipertensione, aritmie)  Grave crisi ipertensiva per somministrazione concomitante di inibitori delle MAO, diidroergotamina, linezolid, midodrina, arancia amara (melangolo)  Uso in gravidanza e allattamento |
| Rischi potenziali importanti | Uso in pazienti affetti da insufficienza della glucosio 6—fosfato deidrogenasi  Rischio di sanguinamento per somministrazione concomitante di anticoagulanti (ad esempio Warfarin ed altri antagonisti della vitamina K)  Uso off-label (uso in soggetti di età inferiore a 12 anni)  Diminuzione dell’effetto antipertensivo di guanetidina quando somministrata contemporaneamente |
| Informazioni mancanti | Non applicabile |

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 Vivinduo febbre e congestione nasale sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Vivinduo febbre e congestione nasale 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 Vivinduo febbre e congestione nasale 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>).