

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PADEINA**

(paracetamolo e codeina fosfato)

**SO.SE.PHARM SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI**

**Numero di AIC: 044127**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Padeina è un medicinale che contiene l’associazione di due principi attivi, paracetamolo e codeina fosfato; è disponibile in compresse effervescenti e granulato effervescente in bustine contenenti 500 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina.

Padeina 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 Padeina?**

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

La dose raccomandata negli adulti è di 1-2 compresse o bustine, fino a 3 volte al giorno. La dose raccomandata negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) è di 1-2 compresse o bustine ogni 6 ore, fino ad un massimo di 6 compresse al giorno.

Padeina può essere somministrato per un massimo di tre giorni.

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni e in pazienti che hanno una grave malattia del fegato o una malattia del fegato in fase attiva.

**3) COME FUNZIONA Padeina?**

Padeina, il cui codice ATC è N02AA59, contiene i principi attivi codeina e paracetamolo.

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 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 codeina ha attività analgesica: l’effetto analgesico, che si svolge a livello del sistema nervoso centrale, è dovuto alla sua conversione in morfina che si lega a recettori specifici del cervello con conseguente riduzione del dolore.

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 Padeina?**

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 Padeina?**

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 Padeina si rimanda al foglio illustrativo.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 11-13 luglio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Padeina 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 Padeina?**

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 Padeina.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Padeina**

Il 7 marzo 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Padeina.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Padeina 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 13.07.2017

**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 So.Se.Pharml’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Padeina il 7 marzo 2017.

Padeina 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.

Padeina, il cui codice ATC è N02AA59, è un medicinale di impiego ben noto che contiene l’associazione dei principi attivi paracetamolo e codeina.

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 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 codeina è un analgesico ad azione centrale debole. la codeina esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi µ; la codeina ha una bassa affinità per questi recettori, ma l’effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina.

L'associazione paracetamolo-codeina possiede un’attività analgesica 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.

Padeina 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 Padeina 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 Padeina contiene principi attivi noti; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

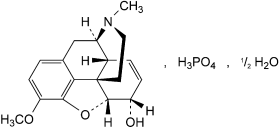
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**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 al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dai certificati di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento primario è costituito da una busta di polietilene contenuta all’interno di un apposito contenitore. Il periodo di retest è stato stabilito in 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Padeina è disponibile in compresse effeervescenti e granulato effervescente in bustine contenenti 500 mg di paracetamolo e 30 mg di codeina fosfato.

Gli eccipienti sono : sodio idrogeno carbonato, sodio carbonato anidro, acido citrico anidro, sorbitolo, sodio docusato, sodio benzoato, simeticone, aroma arancia, sucralosio.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del sistema aromatizzante le cui specifiche sono state opportunamente 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.

**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**

Le compresse effervescenti sono confezionate in tubi di PE; il granulato effervescente è confezionato in bustine di carta/PE/Al/PE. 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 Padeina è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Padeina 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**

Padeina 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 Padeina 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 Padeina.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * cefalea per uso prolungato e di dosi superiori a quelle raccomandate * uso di dosaggi superiori a quelli raccomandati (ad esempio nefrotossicità e epatotossicità per sovradosaggio di paracetamolo; insufficienza respiratoria per sovradosaggio di codeina) * ipersensibilità * riduzione del numero di piastrine con rischio di sanguinamento e formazione di ematomi; riduzione del numero di globuli bianchi (trombocitopenia, agranulocitosi) con maggiore probabilità di infezioni * uso in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica * uso in pazienti con asma e con problemi respiratori * uso negli anziani * uso in pazienti con problemi di alcoolismo * uso in pazienti con trauma cranico e ipertensione intracranica * uso in pazienti con problemi alla cistifellea e al dotto biliare * uso in pazienti con ipotiroidismo * uso in pazienti con insufficienza surrenalica * uso in pazienti con ipertrofia prostatica * uso in pazienti con insufficienza renale ed epatica * uso in pazienti rapidi metabolizzatori (la codeina viene rapidamente trasformata in morfina con rischio di effetti indesiderati degli oppiacei) * uso concomitante di altri medicinali contenenti paracetamolo o derivati degli oppiacei * uso in pazienti che assumono o hanno assunto nei 14 giorni precedenti inibitori delle mono-amino-ossidasi (anti MAO) * uso nelle donne che allattano al seno |
| Rischi importanti potenziali | * uso nei bambini e adolescenti (fino a 18 anni di età) a seguito di operazioni chirurgiche * uso nei bambini con problemi respiratori * guida e uso di macchinari * dipendenza fisica e psicologica * uso eccessivo e scorretto del medicinale * gravi reazioni epidermiche (Sindrome di Stevens Johnson; Necrolisi epidermica) |
| Informazioni mancanti | * uso nei 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 Padeina sono state presentate sufficienti informazioni.

Il rapporto beneficio/rischio di Padeina 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 Padeina 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>).