

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**IBUMAL**

(Ibuprofene)

**Epifarma**

**Numero di AIC: 043525**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Ibumal è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile in compresse rivestite con film da 600 mg di principio attivo.

Ibumal è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Brufen.

Ibumal agisce riducendo il dolore e il gonfiore provocati dall’infiammazione in condizioni come:

* osteoartrosi (una malattia degenerativa che interessa le articolazioni) in diverse parti del corpo;
* infiammazione dei muscoli (miosite), dei muscoli e tessuti (fibrosite), dei tendini (tenosinovite), delle radici nervose e dei nervi (radicolo-nevrite) e dei tessuti di natura fibrosa, che circondano l'articolazione (periartrite scapolo-omerale);
* mal di schiena;
* sciatalgia (dolore alla gamba causata dall'irritazione del nervo sciatico);
* artrite reumatoide (malattia di origine autoimmune progressiva e cronica che colpisce le articolazioni) compresa artrite reumatoide giovanile o malattia di Still;
* distorsioni o strappi;

Ibumal può essere usato anche in altre situazioni dolorose come mal di denti a seguito di estrazione dei denti o altri interventi, dolore post-operatorio e dolore post-partum, dolore mestruale e mal di testa, inclusa l’emicrania.

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

Ibumal può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose raccomandata per gli adulti è di 1-3 compresse da 600 mg al giorno.

Per gli adolescenti (12-18 anni) esistono altre forme di dosaggio che potrebbero essere più adatte per ottenere la posologia richiesta.

Ibumal non deve essere assunto dai bambini di età inferiore a 12 anni.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con problemi al rene e al fegato il dosaggio può essere più basso.

Le compresse vanno assunte intere con un po’ di acqua possibilmente durante o subito dopo i pasti.

**3) COME FUNZIONA Ibumal?**

Ibumal, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene che appartiene alla classe dei medicinali analgesico-antiinfiammatori non steroidei che inibiscono, in modo reversibile, la sintesi a livello periferico delle prostaglandine, sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue.

**4) COME È STATO STUDIATO Ibumal?**

Poiché Ibumal è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Brufen. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

Ibumal 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’ Ibumal E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 18-20 maggio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Brufen, i benefici di Ibumal 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 (A con nota 66: la nota stabilisce per quali pazienti il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

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

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 Ibumal.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Ibumal**

Il 20 gennaio 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Ibumal.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Ibumal 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 01.09.2015.

**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 Epifarma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Ibumal il 20 gennaio 2016.

Ibumal può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Ibumal è un medicinale generico contenente il principio attivo ibuprofene presente nel medicinale di riferimento Brufen, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Ibumal, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene che è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici.

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico.

Ibumal è utilizzato:

a) come antireumatico in:

- osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still.

b) come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

- nella traumatologia accidentale e sportiva;

- nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;

- in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;

- in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;

- in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;

- in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;

- in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

Poiché Ibumal contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Brufen è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Ibumal e quelli del medicinale di riferimento Brufen.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

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 Ibumal 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.1 PRINCIPIO ATTIVO IBUPROFENE**

Nome chimico: (2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.

Struttura:



Formula molecolare: C13H18O2

Peso molecolare: 206.3 g/mol

# CAS: [15687-27-1]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolori

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in acetone, metanolo e metilene cloruro. Si scioglie in soluzioni diluite di idrossidi alcalini e carbonati.

Il principio attivo ibuprofene è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai 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. Il principio attivo è confezionato in contenitori di polietilene. Il periodo di retest è definito in 4 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Ibumal è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 600 mg di ibuprofene.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo*: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, silice colloidale anidra, glicerolo dibeenato

*Rivestimento*: ipromellosa, lattosio monoidrato, triacetina, titanio diossido

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Il solo eccipiente di origine animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 Brufen.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione 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 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**

Ibumal è confezionato in blister trasparente di PVC/PVDC/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 3 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 Ibumal è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Ibumal dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Ibumal è utilizzato

a) come antireumatico in:

- osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still.

b) come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

- nella traumatologia accidentale e sportiva;

- nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;

- in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;

- in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;

- in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;

- in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;

- in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

**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 ibuprofene è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ibuprofene è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Ibumal contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Brufen autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Ibumal e quelli del medicinale di riferimento Brufen.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (600 mg), 2-periodi, crossover condotto in 26 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (circa 10 ore), il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per altre 4 ore dopo la somministrazione. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di ibuprofene sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t (AUC0-12), AUC0-∞, Cmax, tmax, AUC%extr, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

26 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 23 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, non sono stati riscontrati eventi avversi gravi correlati con le formulazioni in studio, né alterazione dei segni vitali, ECG o parametri di laboratorio.

In totale 2 soggetti hanno manifestato aumento di lieve entità degli enzimi epatici ed orticaria, ma solo uno veniva giudicato direttamente correlato al farmaco.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **IBUPROFENE** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 211.57 | 214.93 | 98.44 | 93.80-103.30 |
| **AUC0-∞** | 218.04 | 221.81 | 98.30 | 93.61-103.22 |
| **Cmax** | 54.12 | 52.10 | 103.87 | 94.66-113.97 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**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 Ibumal è ben conosciuto.

**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 Ibumal.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Sanguinamento gastrointestinale, ulcere e perforazioni con possibile esito fatale, soprattutto nei pazienti anziani  Eventi trombotici arteriosi (infarto miocardico acuto o ictus) specialmente associato con uso a lungo temine e ad alti dosaggi  Alterazione della funzionalità renale soprattutto negli adolescenti disidratati  Alterazione della funzionalità epatica  Reazioni di tipo anafilattoide per ipersensibilità al principio attivo  Ritenzione di liquidi, ipertensione, edema  Aumentato rischio di aborto e di malformazione del feto per uso in gravidanza  Inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio per uso alla fine della gravidanza  Uso durante l’allattamento |
| Rischi potenziali importanti | Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica  Aumentato rischio di sanguinamento per assunzione concomitante con anticoagulanti (ad esempio, warfarin)  Aumentato rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale per assunzione concomitante con corticosteroidi e altri FANS  Aumentato rischio di compromissione della funzione renale per assunzione concomitante con farmaci antiipertensivi (diuretici, ACE inibitori, antagonisti di angiotensina II), soprattutto in pazienti anziani |
| Informazioni mancanti | N/A |

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 Ibumal sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Ibumal 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 Ibumal è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Ibumal e il medicinale di riferimento Brufen sono bioequivalenti.

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>).