

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**NAPROSSENE ANGENERICO**

(Naprossene sodico)

**ANGENERICO**

**Numero di AIC: 043526**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Naprossene Angenerico è un medicinale contenente il principio attivo naprossene ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 220 mg di principio attivo.

Naprossene Angenerico è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Flogogin autorizzato nel 2000, oggi non più autorizzato in Italia.

Naprossene Angenerico è utilizzato, negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni, per il trattamento di breve durata di dolori lievi e moderati come mal di testa, dolori articolari e muscolari, mal di denti e dolori mestruali e in caso di febbre.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Naprossene Angenerico?**

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

Generalmente, la dose raccomandata per gli adulti e adolescenti a partire dai 16 anni è di 1 compresse ogni 8-12 ore. La dose massima giornaliera è di 3 compresse.

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

Naprossene Angenerico può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 15 anni, solo dopo aver consultato il medico.

Naprossene Angenerico non deve essere assunto dai bambini di età inferiore a 12 anni, per mancanza di dati di efficacia e sicurezza in questa fascia di età.

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

**3) COME FUNZIONA Naprossene Angenerico?**

Naprossene Angenerico, il cui codice ATC è M01AE02, contiene il principio attivo naprossene sodico il cui meccanismo d’azione, come per altri antinfiammatori non steroidei, è legato all’inibizione reversibile della sintesi delle prostaglandine e di altre sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue.

**4) COME È STATO STUDIATO Naprossene Angenerico?**

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

Inoltre, Naprossene Angenerico è perfettamente identico al medicinale già autorizzato Momendol per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Naprossene Angenerico?**

Naprossene Angenerico 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’ Naprossene Angenerico E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Flogogin, i benefici di Naprossene Angenerico 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 (Cbis).

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

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 Naprossene Angenerico.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Naprossene Angenerico**

Il 3 agosto 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Naprossene Angenerico.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Naprossene Angenerico 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 27.05.2016.

**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 FG l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Naprossene Angenerico il 3 agosto 2016.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(6) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Naprossene Angenerico è un medicinale generico contenente il principio attivo naprossene presente nel medicinale di riferimento Flogogin, autorizzato nel 2000, oggi non più autorizzato in Italia.

Naprossene Angenerico, il cui codice ATC è M01AE02, contiene il principio attivo naprossene, appartenente alla classe dei derivati dell’acido propionico; naprossene che è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica.

Naprossene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico; inoltre, naprossene possiede effetti antibradichinina e anticomplemento.

Naprossene Angenerico è utilizzato nel trattamento sintomatico di breve durata dei dolori lievi e moderati quali dolore muscolare ed articolare, mal di testa, mal di denti e dolore mestruale; può essere utilizzato anche nel trattamento della febbre.

Poiché Naprossene Angenerico contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Flogogin 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 Naprossene Angenerico e quelli del medicinale di riferimento Flogogin.

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

Inoltre, Naprossene Angenerico è perfettamente identico al medicinale già autorizzato Momendol per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica.

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.

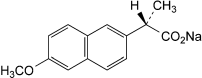
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Naprossene Angenerico contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO NAPROSSENE SODICO**

Nome chimico: Sodium (2*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate

Struttura:



Formula molecolare: C14H13O3Na

Peso molecolare: 252.2

# CAS: [26159-34-2]

Aspetto: polvere cristallina igroscopica bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua, solubile in metanolo, poco solubile in etanolo (96 per cento).

Il principio attivo naprossene sodico 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 doppia sacca di polietilene. Il periodo di retest è definito in 5 anni per tutti i produttori.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Naprossene Angenerico è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 220 mg di naprossene.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo*: Lattosio monoidrato, Amido di mais, Cellulosa microcristallina, Povidone (K25), Carbossimetilamido sodico,

Silice colloidale anidra, Magnesio stearato

*Rivestimento*: Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio diossido (E 171), Talco.

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 Flogogin.

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**

Naprossene Angenerico è confezionato in blister trasparente di 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 4 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 Naprossene Angenerico è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Naprossene Angenerico dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Naprossene Angenerico contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Flogogin è stato autorizzato in Italia nel 2000 (oggi il medicinale non è più autorizzato in Italia).

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Naprossene Angenerico è utilizzato nel trattamento sintomatico di breve durata dei dolori lievi e moderati quali dolore muscolare ed articolare, mal di testa, mal di denti e dolore mestruale; può essere utilizzato anche nel trattamento della febbre.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di naprossene è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Naprossene Angenerico contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Flogogin autorizzato nel 2000, oggi non più autorizzato in Italia.

**Studio di bioequivalenza**

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

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 (220 mg), 2-periodi, crossover condotto in 18 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;. 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 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di naprossene sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-FLU opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t,AUC0-∞, Cmax, tmax, t½, tlag. 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

18 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti 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 7 soggetti hanno manifestato eventi avversi (4 soggetti mal di testa, 3 soggetti dolore gastrico), senza differenze significative tra medicinale test e medicinale di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **NAPROSSENE** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 106.00 | 103.00-110.00 |
| **AUC0-∞** | 107.00 | 103.00-112.00 |
| **Cmax** | 100.00 | 93.00-108.00 |

*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 Naprossene Angenerico 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 Naprossene Angenerico.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | * ipersensibilità, comprese reazioni di tipo anafilattico (anafilattoide) * peggioramento dell’asma * disturbi visivi * gravi reazioni cutanee, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica * inibizione di aggregazione piastrinica con prolungamento del tempo di sanguinamento * emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, con aumentato rischio in pazienti anziani e consumatori abituali di alte dosi di alcool * aumentato rischio di ulcerazione o emorragia per trattamento concomitante con altri FANS, corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico * peggioramento di colite ulcerosa, morbo di Crohn * ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema * gravi reazioni a livello renale (soprattutto in pazienti anziani, in pazienti con insufficienza renale cronica, in pazienti in trattamento con diuretici soprattutto quelli in terapia intensiva, o in seguito ad interventi chirurgici maggiori che comportano ipovolemia) * gravi reazioni a livello epatico, inclusi ittero ed epatite * mascheramento di sintomi di malattie infettive * aumentato rischio di aborto e di malformazione per uso nel primo e secondo trimestre di gravidanza * per uso nel terzo trimestre di gravidanza: problemi cardiopolmonari e renali nel feto;; inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio * per uso nel terzo trimestre di gravidanza e in allattamento: prolungamento del tempo di sanguinamento per madre e neonato |
| Rischi potenziali importanti | * aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) * effetti negativi sull’ovulazione * compromissione della capacità di guidare e di usare macchinari a causa della possibile insorgenza di sonnolenza, capogiro, vertigini o insonnia * aumento di effetti indesiderati da ciclosporina per trattamento concomitante * aumento di effetti indesiderati da litio per trattamento concomitante * aumento di effetti indesiderati da metotressato per trattamento concomitante * riduzione dell’effetto antipertensivo di diuretici e di altri farmaci antiipertensivi per trattamento concomitante * peggioramento di insufficienza cardiaca * ulteriore deterioramento della funzione renale (compresa una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile) in pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) per trattamento concomitante con un ACE inibitore o di un antagonista dell’angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi |
| Informazioni mancanti | * uso nei bambini e negli adolescenti tra i 12 e i 16 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 Naprossene Angenerico sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Naprossene Angenerico 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 Naprossene Angenerico 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 Naprossene Angenerico e il medicinale di riferimento Flogogin 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>).