

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**REFERIL**

(feniramina maleato e tetrizolina cloridrato)

**Genetic**

**Numero di AIC: 043903**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Referil è un medicinale contenente i principi attivi feniramina maleato e tetrizolina cloridrato ed è autorizzato come collirio, soluzione oftalmica. I principi attivi sono presenti nel medicinale alla concentrazione di 3 mg/ml (feniramina maleato) e 0,5 mg/ml (tetrizolina cloridrato).

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

Referil si usa per trattare le allergie e le infiammazioni della membrana dell’occhio (congiuntiva) accompagnate da ipersensibilità alla luce (fotofobia), lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, dolore.

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

Referil è un medicinale senza obbligo di prescrizione (SOP) e pertanto non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata è: 1-2 gocce nell’occhio interessato per 2-3 volte al giorno.

**3) COME FUNZIONA Referil?**

Referil, il cui codice ATC è S01GA52, contiene i principi attivi feniramina maleato e tetrizolina cloridrato. Feniramina maleato appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati “antistaminici” e agisce contrastando i sintomi dell’allergia mentre tetrizolina cloridrato appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati “decongestionanti” e agisce riducendo la dilatazione dei vasi del sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Referil?**

Poiché Referil è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con stessa composizione in principi attivi e una composizione comparabile in eccipienti del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Referil 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’ Referil E’ STATO APPROVATO?**

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

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

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 Referil.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Referil**

Il 13 settembre 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Referil.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Referil 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 11.07.2016

**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 Genetic l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale Referil il 13 settembre 2016.

Referil è un medicinale senza obbligo di prescrizione (SOP) e pertanto non necessita di prescrizione del medico.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Referil è un medicinale generico contenente i principi attivi feniramina maleato e tetrizolina cloridrato presente nel medicinale di riferimento Tetramil, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Referil, il cui codice ATC è S01GA52, contiene i principi attivi feniramina maleato e tetrizolina cloridrato. Feniramina maleato agisce contrastando i sintomi dell’allergia mentre tetrizolina cloridrato agisce riducendo la dilatazione dei vasi del sangue.

Referil si usa per trattare le allergie e le infiammazioni della membrana dell’occhio (congiuntiva) accompagnate da ipersensibilità alla luce (fotofobia), lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, dolore.

Poiché Referil è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con stessa composizione in principi attivi e una composizione comparabile in eccipienti del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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.

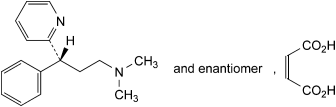
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Referil contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1A PRINCIPIO ATTIVO TETRIZOLINA CLORIDRATO**

Nome chimico: 2-[(1RS)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl]-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C13H17ClN2

Peso molecolare: 236.74 g/mol

# CAS: [522-48-5]

# Aspetto: polvere inodore bianca microcristallina

Solubilità: completamente solubile in acqua, e alcool, leggermente solubile in cloroformio, praticamente insolubile in etere

Il principio attivo tetrizolina cloridrato è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

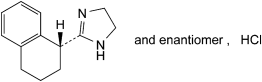
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da due buste di polietilene, la busta interna è trasparente quella esterna di colore nero.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.1B PRINCIPIO ATTIVO FENIRAMINA MALEATO**

Nome chimico: (3R,S)-N,N-Dimethyl-3-phenyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine (Z)-butenedionate

Struttura:



Formula molecolare: C20H24N2O4

Peso molecolare: 356.4 g/mol

# CAS: [132-20-7]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua, completamente solubile in etanolo 96%, in metanolo e in cloruro di metilene

Il principio attivo feniramina maleato è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da due buste di polietilene, posizionate all’interno di un tamburo in HDPE.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Referil è disponibile come collirio, soluzione contenente i principi attivi feniramina maleato e tetrizolina cloridrato alla concentrazione rispettivamente di 3 mg/ml e 0,5 mg/ml. Referil è disponibile sia in contenitori monodose da 0.5 ml, e sia in flaconi multidose da 10 ml

Gli eccipienti per la confezione in contenitori monodose sono acido borico, borace, acqua per preparazioni iniettabili.

Gli eccipienti per la confezione in flacone sono acido borico, borace, benzalconio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

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

Non sono presenti eccipienti di originale 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 un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento.

Sono stati forniti dati comparativi relativi ai parametri fisici e chimici 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 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**

Referil è confezionato sia in contenitori monodose da 0,5 ml in LDPE che flacone multidose da 10 ml in LDPE munito di apposito contagocce in LDPE e cappuccio in polipropilene. 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 per entrambi i confezionamenti un periodo di validità di 2 anni. Il prodotto confezionato nel flacone multidose deve essere utilizzato entro 28 giorni dalla prima apertura.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Referil è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Referil dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Referil si usa per trattare le allergie e le infiammazioni della membrana dell’occhio (congiuntiva) accompagnate da ipersensibilità alla luce (fotofobia), lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, dolore.

**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 della feniramina maleato e della tetrizolina cloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di feniramina maleato e della tetrizolina cloridrato è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Referil contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento 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 del principio attivo di Referil è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Referil ha la stessa composizione del medicinale di riferimento in principio attivo ed è somministrato come collirio con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del 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 Referil.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Importanti rischi identificati | Peggioramento dei sintomi in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e patologie oculari  Insorgenza di gravi crisi ipertensive in pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi (inibitori delle MAO) |
| Importanti rischi potenziali | Rischio di comparsa di crisi ipertensive in pazienti con ipertensione, ipertiroidismo, disturbi cardiaci, iperglicemia (diabete)  Fenomeni tossici a seguito di uso prolungato o ingestione  Irritazione oculare per la presenza di benzalconio cloruro (flacone multidose da 10 ml) |
| Informazioni mancanti | Somministrazione durante gravidanza e allattamento |

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**

Il rapporto beneficio/rischio di Referil 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 Referil è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista di qualità, 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>).