

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FRAVANE**

(Ibuprofene)

**E-Pharma Trento**

**Numero di AIC: 043200**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Fravane è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile in compresse orodispersibili da 200 mg di principio attivo.

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

Fravane si usa in caso di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali) e come coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

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

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

Generalmente, la dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti (12-18 anni) è di 1-2 compresse 2-3 volte al giorno per un massimo di tre giorni di trattamento.

Per la somministrazione a pazienti anziani o con problemi ai reni o al fegato il medico potrà stabilire dosi più basse.

Il medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 12 anni.

Le compresse vanno sciolte in bocca e deglutite senza masticare; devono essere assunte a stomaco pieno (preferibilmente dopo colazione, pranzo o cena).

**3) COME FUNZIONA Fravane?**

Fravane, 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 Fravane?**

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

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

Fravane 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’ Fravane E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 23-25 marzo 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Moment, i benefici di Fravane 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 Fravane?**

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 Fravane.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Fravane**

Il 15 settembre 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Fravane.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Fravane 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 E-Pharma Trento l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Fravane il 15 settembre 2015.

Fravane è un medicinale di automedicazione (OTC).

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

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

Fravane, 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.

Fravane è utilizzato in caso di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali) e come coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

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

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 Fravane 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 due produttori 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 contenitori di PE poste i fusti di cartone. ll periodo di retest è definito in 4 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Fravane è disponibile in compresse orodispersibili contenenti 200 mg di ibuprofene.

Le compresse sono rotonde piatte di colore da bianco a biancastro.

Gli eccipienti sono i seguenti:

mannitolo (E421), sorbitolo (E420), sfere di zucchero (saccarosio, amido di mais), copolimero butilato metacrilato basico, aroma arancia, silice colloidale idrata, potassio carbonato, aspartame (E951), acido stearico, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, polisorbato 20, simeticone (come emulsione).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma arancia, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore, e del simeticone che è conforme alla monografia presente nella Farmacopea degli Stati Uniti (USP).

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 Moment.

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**

Fravane è confezionato in blister di PA/Al/PVC /Alluminio e in tubo in polipropilene con tappo in polietilene con essicante (gel di silice). 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 con conservazione a temperatura inferiore a 25°C.

Dopo la prima apertura del tubo, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Fravane è utilizzato in caso di dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali) e come coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

**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 Fravane contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Moment 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 Fravane compresse orodispersibili e quelli del medicinale di riferimento Moment compresse rivestite.

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, controllato, randomizzato, a dose singola (200 mg), 2-periodi, crossover condotto in 24 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato dopo deglutizione di acqua (20 ml) per bagnare la bocca; la restrizione da acqua è proseguita per ulteriori 3 ore; il digiuno è proseguito per ulteriori 4ore. Un soddisfacente periodo di wash-out di 6 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 dei due enantiomeri, S-ibuprofene e R-ibuprofene, sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-FLR opportunamente convalidato.

Gli endpoint primari dello studio erano AUC(0-t) e Cmax di S-Ibuprofene. Gli endpoint secondari AUC(0-t), Cmax e tmax di R-Ibuprofene and tmax di S-Ibuprofene.

La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmaxe AUC0-t∞ cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, veniva riscontrato un unico evento avverso giudicato non correlato con le formulazioni in studio; l’evento avverso, di lieve entità (diminuzione della pressione diastolica) si verificava 5 giorni dopo la somministrazione del medicinale test. Non sono stati registrati eventi avversi dopo somministrazione del medicinale di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **S-IBUPROFENE** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 36970.79 | 36782.84 | 100.51 | 96.95 - 104.20 |
| **Cmax** | 9469.86 | 10211.71 | 93.58 | 88.24 - 99.25 |
| **R-IBUPROFENE** | | | | |
| **AUC0-t** | 30277.38 | 30429.27 | 99.50 | 95.10 - 104.10 |
| **Cmax** | 9576.18 | 10769.86 | 88.92 | 82.38 - 95.98 |

*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 Fravane 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 Fravane.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Sanguinamento gastrointestinale, ulcere e perforazioni  Ipersensibilità/reazioni allergiche  Gravi reazioni cutanee, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica  Problemi cardio-vascolari (infarto miocardico, ritenzione di fluidi, edema, ipertensione)  Problemi cerebro-vascolari (ictus)  Effetti ematologici  Insufficienza renale negli adolescenti disidratati  Alterazione della funzionalità renale  Alterazione della funzionalità epatica per trattamento a lungo termine  Uso nell’ultimo trimestre di gravidanza  Aumentata frequenza di reazioni avverse negli anziani (in particolare, problemi gastrointestinali come emorragia, ulcerazione, perforazione)  Sanguinamento e/o ulcerazione a seguito di somministrazione contemporanea di antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori della ciclo ossigenasi-2 (anti COX2)  Negli adulti per somministrazione contemporanea di acido acetilsalicilico (anche con bassi dosi giornaliere)  Eventi avversi correlati a trattamenti ad alte dosi e a lungo termine |
| Rischi potenziali importanti | Aggravamento di infezioni in corso per uso di antinfiammatori non steroidei (FANS)  Uso nei primi mesi di gravidanza  Uso off label (ad esempio, nei bambini di età inferiore a 12 anni) |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini di età inferiore a 12 anni  Uso orale nei neonati per il trattamento del dotto arterioso pervio (PDA) |

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 Fravane sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Fravane è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) si è impegnato a presentare il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello (modello QRD) redatto secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità che sarà condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Fravane 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 Fravane e il medicinale di riferimento Moment 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>).