

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**IBUPROFENE DOC**

(Ibuprofene)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 043109**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Ibuprofene DOC è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile in compresse rivestite con film da 400 mg e da 600 mg di principio attivo.

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

Ibuprofene DOC si usa:

Come antireumatico in:

1. 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.

Come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

1. nella traumatologia accidentale e sportiva;
2. nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;
3. in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;
4. in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;
5. in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;
6. in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;
7. in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Ibuprofene DOC?**

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

Generalmente, la dose raccomandata è di 2-4 compresse da 400 mg al giorno, o di 1-3 compresse da 600 mg al giorno.

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 i pasti.

**3) COME FUNZIONA Ibuprofene DOC?**

Ibuprofene DOC, 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 Ibuprofene DOC?**

Poiché Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC?**

Ibuprofene DOC 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’ Ibuprofene DOC E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-11 novembre 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Brufen, i benefici di Ibuprofene DOC 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 per le confezioni da 30 compresse di tutti i dosaggi: la nota stabilisce per quali pazienti il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale; classificazione provvisoria Cnn per l’altra confezione).

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

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 Ibuprofene DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Ibuprofene DOC**

Il 13 aprile 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Ibuprofene DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Ibuprofene DOC 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 09.07.2015.

**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 DOC Generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Ibuprofene DOC il 13 aprile 2015.

Ibuprofene DOC 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.

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

Ibuprofene DOC, 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.

Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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 quattro 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 polietilene. ll periodo di retest è definito in 3, 4 o 5 anni a seconda del produttore.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Ibuprofene DOC è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 400 mg e 600 mg di ibuprofene.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo della compressa*: amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa*: derivato di cellulosa/poliossil 40 stearato, ipromellosa, titanio diossido, propilenglicole, macrogol 8000.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei seguenti eccipienti: derivato di cellulosa/poliossil 40 stearato, propilenglicole, le cui specifiche sono state adeguatamente 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.

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 tutti i dosaggi 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**

Ibuprofene DOC 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 5 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 Ibuprofene DOC è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Ibuprofene DOC dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Ibuprofene DOC 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**

Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (compresse da 600 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola (600 mg), 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, 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 16 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due isomesi S-ibuprofene e R-ibuprofene sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

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

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 28 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, non sono stati riscontrati eventi avversi correlati con le formulazioni in studio.

*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** | 104.498 | 104.279 | 100.2 | 97.78 – 102.70 |
| **AUC0-∞** | 105.717 | 105.496 | 100.2 | 97.69 – 102.80 |
| **Cmax** | 23.089 | 25.625 | 90.1 | 86.17 - 94.21 |
| **R-Ibuprofene** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 83.496 | 84.246 | 99.1 | 94.74 – 103.68 |
| **AUC0-∞** | 83.977 | 84.706 | 99.1 | 94.79 – 103.69 |
| **Cmax** | 23.530 | 26.618 | 88.4 | 84.52 - 92.45 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi 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 Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC.

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 Ibuprofene DOC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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 Ibuprofene DOC 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>).