

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PERMULCENS**

(Ibuprofene)

**Angenerico**

**Numero di AIC: 043350**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

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

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

Permulcens 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 Permulcens?**

Permulcens 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 compressa per 2-3 volte al giorno per un massimo di tre giorni di trattamento.

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

Le compresse vanno assunte intere con un po’ di acqua a stomaco pieno (preferibilmente dopo colazione, pranzo o cena).

**3) COME FUNZIONA Permulcens?**

Permulcens, 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 Permulcens?**

Poiché Permulcens è un medicinale generico ed è prodotto presso la stessa officina e con la stessa composizione e lo stesso processo produttivo del medicinale di riferimento Momentact è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione dello studio di bioequivalenza richiesto per i medicinali generici.

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

Permulcens è un medicinale generico ed è sovrapponibile (stessa officina di produzione, stessa composizione e stesso processo produttivo) al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Permulcens E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 dicembre 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Momentact, i benefici di Permulcens 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 Permulcens?**

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 Permulcens.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Permulcens**

Il 27 gennaio 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Permulcens.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Permulcens 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 28.07.2015.

**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 Angenerico l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Permulcens il 27 gennaio 2015.

Permulcens 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.

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

Permulcens, 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.

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

La richiesta di AIC è supportata da un dossier identico a quello del medicinale di riferimento Momentact.

Poiché Permulcens è prodotto presso la stessa officina e con la stessa composizione e lo stesso processo produttivo del medicinale di riferimento è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione dello studio di bioequivalenza.

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 Permulcens 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 buste di PE poste i fusti di cartone. ll periodo di retest è definito in 4 o 5 anni a seconda del produttore.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Permulcens è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 400 mg di ibuprofene.

Le compresse sono bianche, lucide, rotonde. Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo della compressa*: amido pregelatinizzato, carbossimetilamido sodico, carmellosa sodica, povidone, cellulosa microcristallina, silice precipitata, talco, sodio laurilsolfato.

*Rivestimento*: Opadry II OY–L-28900 (composto da lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido, Macrogol 4000).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del rivestimento Opadry II OY-L-28900, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Il solo eccipiente di originale 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.

Permulcens è prodotto presso la stessa officina e con la stessa composizione e lo stesso processo produttivo del medicinale di riferimento Momentact.

**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**

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Permulcens 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; non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Permulcens contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Momentact autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Inoltre, poiché Permulcens è un medicinale generico ed è prodotto presso la stessa officina e con la stessa composizione e lo stesso processo produttivo del medicinale di riferimento Momentact è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione dello studio di bioequivalenza richiesto per i medicinali generici.

**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 Permulcens 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 Permulcens.

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 Permulcens sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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