

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**NICOSKILL**

Nicotina (come resinato di nicotina)

Skillpharma S.r.l.

**Numero di AIC: 048276**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

NICOSKILL è un medicinale contenente il principio attivo nicotina (come resinato di nicotina) ed è disponibile come pastiglie contenenti 2 mg di principio attivo.

La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici e se assunta attraverso prodotti del tabacco ha mostrato di indurre dipendenza. La sua sospensione si associa all’insorgenza di un desiderio di fumare e ai sintomi dell’astinenza. NICOSKILL sostituisce in parte la nicotina fornita dal tabacco e allevia questi sintomi.

NICOSKILL è indicato nel trattamento della dipendenza da tabacco per ridurre i sintomi da astinenza da nicotina. La sospensione permanente del consumo di tabacco rappresenta l’obiettivo finale.

NICOSKILL deve essere utilizzato preferibilmente in associazione a un programma di supporto comportamentale.

NICOSKILL pastiglie 2 mg è un “medicinale ibrido”, cioè è analogo del “medicinale di riferimento” NiQuitin, già autorizzato in Italia, ma è disponibile con modalità di impiego in parte diverse.

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

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

La modalità di cessazione dall’abitudine del fumo può essere brusca o graduale. Nel primo caso la dose raccomandata giornaliera negli adulti è generalmente di 8-12, fino ad un massimo di 15 pastiglie al giorno, ma dipende dalle abitudini di fumo dei singoli soggetti, che, durante il trattamento, devono impegnarsi al massimo a smettere di fumare completamente. Il trattamento dura fino a sei settimane, dopo le quali il consumo va ridotto fino alla sua sospensione. Si raccomanda a chi prende le pastiglie per più di 9 mesi di richiedere ulteriore consiglio e aiuto al medico o al farmacista.

La modalità di cessazione dall’abitudine del fumo graduale consta di una prima fase in cui assumere una pastiglia ogni volta che si sente un forte bisogno di fumare per ridurre il più possibile il numero di sigarette fumate e astenersi dal fumare il più a lungo possibile, senza superare le 15 sigarette/die. Se non si raggiunge una riduzione del consumo di sigarette dopo 6 settimane di trattamento è necessario consultare un operatore sanitario.

Quando il numero di sigarette viene ridotto a un livello a cui il consumatore si sente in grado di smettere completamente, allora inizia il programma "[cessazione](https://context.reverso.net/traduzione/italiano-inglese/brusca+interruzione) brusca " come sopradescritto. Se il tentativo di smettere completamente di fumare non viene avviato entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, è opportuno consultare un operatore sanitario.

Il medicinale è indicato per i fumatori di 20 sigarette o meno al giorno.

Per gli adolescenti (dai 12 ai 17 anni compresi) il trattamento deve essere effettuato sotto controllo medico e non deve superare le 12 settimane.

Le pastiglie devono essere sciolte in bocca completamente senza essere masticate o ingerite intere.

Per maggiori informazioni riguardo alle dosi raccomandate per NICOSKILL si può leggere il foglio illustrativo ([link](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home)) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA NICOSKILL?**

NICOSKILL, il cui codice ATC è N07BA01 contiene il principio attivo nicotina (come resinato di nicotina); appartiene alla classe dei farmaci usati nella dipendenza da nicotina e agisce come agonista dei recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico con effetti cardiovascolari e sul SNC. La sospensione del consumo di tabacco si associa all’insorgenza di un desiderio di fumare e ai sintomi dell’astinenza. NICOSKILL sostituisce in parte la nicotina fornita dal tabacco e allevia questi sintomi.

**4) COME È STATO STUDIATO NICOSKILL?**

NICOSKILL è un “medicinale ibrido”, cioè è analogo del “medicinale di riferimento” NiQuitin, già autorizzato in Italia, ma è disponibile con modalità di impiego in parte diverse. Per questo motivo sono state condotte prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento NiQuitin. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo. Sono stati presentati inoltre dei riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia del resinato di nicotina in caso di sospensione graduale del fumo.

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

NICOSKILL è un medicinale ibrido che è stato dimostrato equivalente al medicinale di riferimento. Pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con NICOSKILL sono insonnia, ansia, irritabilità, aumento dell’appetito, collera, nausea, cefalea, tosse. Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con NICOSKILL si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ NICOSKILL È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di NICOSKILL 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 NICOSKILL?**

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 NICOSKILL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A NICOSKILL**

Il **26/07/2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di NICOSKILL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con NICOSKILL 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 21/12/2021.

**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 Skillpharma S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale NICOSKILL il 26 luglio 2021.

NICOSKILL è un medicinale di automedicazione e può essere ottenuto senza prescrizione del medico.

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

NICOSKILL è indicato nel trattamento della dipendenza da tabacco sia con modalità di sospensione brusca del fumo, come il medicinale di riferimento NiQuitin, che graduale. La massima dose raccomandata giornaliera è di 15 pastiglie al giorno, la stessa prevista per il medicinale di riferimento.

NICOSKILL contiene il principio attivo nicotina (come resinato di nicotina). La nicotina appartiene alla categoria farmaco terapeutica: farmaci usati nella dipendenza da nicotina, codice ATC N07BA01.

NICOSKILL è utilizzato nel trattamento della dipendenza da tabacco per ridurre i sintomi da astinenza da nicotina. La sospensione permanente del consumo di tabacco rappresenta l’obiettivo finale. NICOSKILL deve essere utilizzato preferibilmente in associazione a un programma di supporto comportamentale.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test NICOSKILL e quelli del medicinale di riferimento NiQuitin autorizzato in Italia.

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

A supporto della richiesta di AIC di NICOSKILL sono anche stati forniti dati bibliografici per dimostrare l’efficacia e la sicurezza del medicinale nel trattamento della dipendenza da tabacco in caso di sospensione graduale del fumo.

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. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato un’adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto NICOSKILL 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.

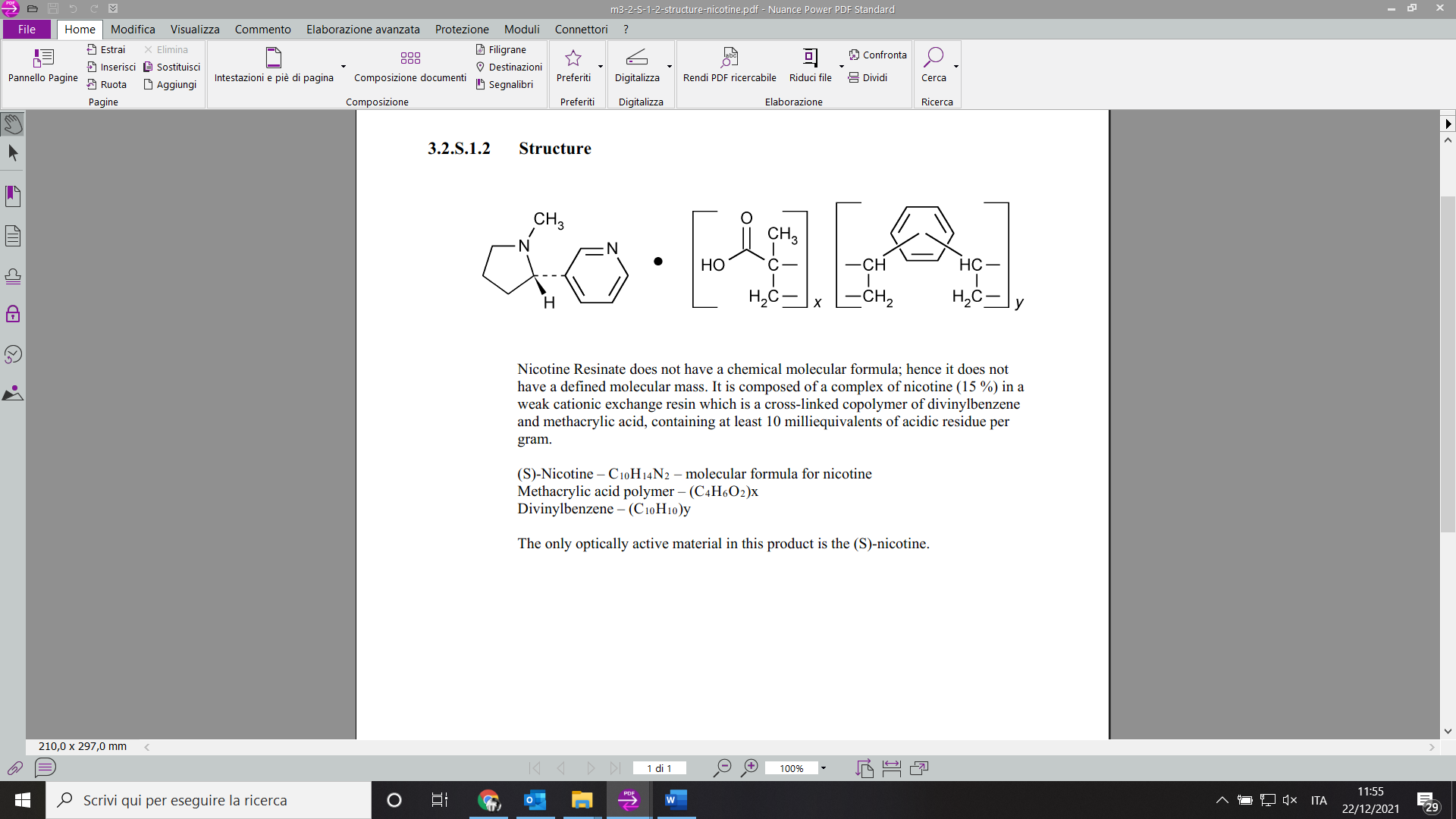
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

INN: Nicotina resinato

Nome chimico:2-Propenoic acid, 2-methyl-, polymer diethenylbenzene, compound with3-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine

Struttura:



Formula molecolare: non ha una formula molecolare definita

Peso molecolare: non ha un peso molecolare definito

CAS: [*96055-45-7*]

Aspetto: polvere igroscopica bianca o leggermente gialla

Solubilità: praticamente insolubile in acqua

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea (Monografia 01/2015:1792) e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 36 mesi, quando confezionato in doppie sacche in polietilene inserite in sacca in triplo laminato (poliestere/alluminio/polietilene) posta in fusto in fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

NICOSKILL è disponibile in pastiglie e ogni pastiglia contiene 2 mg di nicotina (come resinato di nicotina, un complesso di nicotina e di una resina a scambio cationico, contenente almeno il 15% di nicotina).

Gli eccipienti sono mannitolo (E421), sodio alginato (E401), gomma xantana (E415), potassio bicarbonato (E501), calcio policarbophil, sodio carbonato anidro (E500), potassio acesulfame (E950), magnesio stearato (E470b), aroma menta, sucralosio.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma menta per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili e del calcio policarbophil conforme alla monografia della Farmacopea Americana – 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento NiQuitin. 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**

NICOSKILL è confezionato in un contenitore in polipropilene con tappo in polipropilene con chiusura a prova di bambino e con un essiccante a setaccio molecolare incorporato.

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 30 mesi con l’indicazione di non conservare il medicinale a temperatura superiore a 25°C e di conservarlo nella confezione originale per proteggerlo dall’umidità.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del resinato di nicotina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici del resinato di nicotina.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

NICOSKILL è indicato nel trattamento della dipendenza da tabacco per ridurre i sintomi da astinenza da nicotina. La sospensione permanente del consumo di tabacco rappresenta l’obiettivo finale.

NICOSKILL deve essere utilizzato preferibilmente in associazione a un programma di supporto comportamentale.

**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 del resinato di nicotina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del resinato di nicotina è ben conosciuta. NICOSKILL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento NiQuitin autorizzato da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto NICOSKILL contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento NiQuitin 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 NICOSKILL e quelli del medicinale di riferimento NiQuitin.

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, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 30 volontari sani di sesso maschile con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 14 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 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici del resinato di nicotina sono stati determinati mediante un metodo analitico opportunamente convalidato.

Per resinato di nicotina sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: 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 Cmax e AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

30 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 16 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Resinato di Nicotina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 29.81 | 29.86 | 99.84 | 89.12-111.87 |
| **Cmax** | 7.36 | 7.20 | 102.27 | 93.03-112.43 |

*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 NICOSKILL è ben conosciuto. A supporto della possibilità di impiegare NICOSKILL per cessare l’abitudine tabagica in modo graduale sono stati forniti dati di letteratura considerati adeguati.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È 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 NICOSKILL.

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

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 NICOSKILL 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>).