

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 306/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5 Data : 18/11/2024

**IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL**

(Ibuprofene)

**Nutra Essential OTC, S.L.**

**Numero di AIC: 050497**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per IBUPROFENE NUTRA. In esso viene spiegato come IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL.

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

**1) CHE COS’È IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL E A COSA SERVE?**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile come polvere orale in bustine contenenti 400 mg di principio attivo.

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Dalsy, autorizzato nell’Unione Europea in Spagna da almeno 8 anni. IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL può essere utilizzato da adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni (peso superiore ai 40 kg) per il trattamento sollievo sintomatico di dolori occasionali da lievi a moderati, come mal di testa, mal di denti, dolori mestruali, dolori ai muscoli (contratture) o alla schiena (lombalgia), nonché per trattare gli stati febbrili.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL?**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata giornaliera negli adulti e adolescenti con peso corporeo pari o superiore a 40 kg (di età pari o superiore ai 12 anni) è una bustina (400 mg di ibuprofene) ogni 6-8 ore, fino a 3 bustine (1200 mg di ibuprofene) in 24 ore.

Nei pazienti anziani con problemi al rene, al fegato o al cuore il dosaggio può essere più basso.

Il contenuto di una bustina deve essere messo sulla lingua, lasciato dissolvere e poi la ingoiato; non è necessaria acqua.

**3) COME FUNZIONA IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL?**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL, il cui codice ATC è M01AE01 contiene il principio attivo ibuprofene, che appartiene alla classe dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e ha marcate proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche.

**4) COME È STATO STUDIATO IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL?**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Dalsy. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL?**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL 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 NUTRA ESSENTIALE’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Dalsy, i benefici di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL sono superiori ai rischi individuati. La CSE 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 IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL?**

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 NUTRA ESSENTIAL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL**

Il **7 ottobre 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL si può leggere il foglio illustrativo (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 11/12/2024.

**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 NUTRA ESSENTIAL OTC, S.L. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL il **7 ottobre 2024**.

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

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

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è un medicinale contenente un principio attivo ibuprofene noto e presente nel medicinale di riferimento Dalsy autorizzato nell’Unione Europea da più di 8 anni.

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene, un composto non steroideo derivato dall'acido propionico con marcate proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche.

Il suo meccanismo d'azione può essere dovuto all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Le prostaglandine svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo di febbre, dolore e infiammazione.

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è indicato per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età (peso superiore a 40 kg) per:

- Trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata.

- Stati febbrili.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL e quelli del medicinale di riferimento Dalsy autorizzato in UE.

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).

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 NUTRA ESSENTIAL 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(2RS)-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, solubile in acetone, in metanolo e in cloruro di metilene. Si scioglie in soluzioni diluite di idrossidi alcalini e carbonati.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea; uno dei produttori 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 un sacchetto di LDPE sigillato e imballato in un secondo sacchetto di LDPE. I due sacchetti sono imballati in un cartone.

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 48 mesi.

Per un altro produttore di principio attivo 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 60 mesi, quando confezionato in doppio sacchetto di polietilene posto in un fusto in polietilene o fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIALè disponibile come polvere orale in bustine contenenti 400 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono isomalto 720, acido citrico anidro, acesulfame potassico (E 950), glicerolo distearato (Tipo I), aroma limone 502336 TP0551 (contiene maltodestrine, alfa tocoferolo (E-307)

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma di limone, per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

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 Dalsy. 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**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è confezionato in in bustine in PET/AL/PE.

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 con conservazione al riparo dalla luce.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Dalsy è autorizzato in Europa da oltre 10 anni.

Pertanto dal punto di vista non clinico IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è indicato per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età (peso superiore a 40 kg) per:

- Trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata.

- Stati febbrili.

**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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è ben conosciuta. IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Dalsy autorizzato in UE. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL e quelli del medicinale di riferimento Dalsy.

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 24 volontari sani con somministrazione orale a digiuno. 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 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di ibuprofene (enantiomero S e l’enantiomero R) sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato. 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%). La mediana del parametro Tmax è risultata comparabile tra le due formulazioni.

Risultati

Tutti i volontari sani arruolati hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

Sicurezza

Nel corso degli studi, non si sono manifestati degli eventi avversi correlati al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

**

**

*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 NUTRA ESSENTIAL 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 NUTRA ESSENTIAL.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Nessuno |

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL 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 NUTRA ESSENTIAL 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 NUTRA ESSENTIAL e il medicinale di riferimento Dalsy sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di IBUPROFENE NUTRA ESSENTIAL è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).