

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FIRACRONO**

Rifamicina sodica

**Eg S.p.a.**

**Numero di AIC: 047789**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

FIRACRONO è un medicinale contenente il principio attivo rifamicina sodica ed è disponibile come:

compresse a rilascio modificato contenenti 200 mg di principio attivo;

FIRACRONO si usa:

***in pazienti adulti per il trattamento della diarrea del viaggiatore con sintomi come nausea, vomito, gas / flatulenza, tenesmo rettale, urgenza a defecare e dolore addominale o crampi senza segni clinici di enterite invasiva quali febbre, sangue, sangue occulto o leucociti nelle feci.***

***Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.***

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

FIRACRONO può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata giornaliera negli adulti è di 800 mg, suddivisa in 2 compresse al mattino e due compresse alla sera, somministrate ogni 12 ore, per una durata massima di trattamento di tre giorni.

Qualora i sintomi persistano, FIRACRONO non deve essere usato per più di 3 giorni. Non deve essere iniziato un secondo ciclo di trattamento.

Nei pazienti con problemi al rene o al fegato, il dosaggio non deve essere modificato.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA FIRACRONO?**

FIRACRONO, il cui codice ATC è A07AA13 contiene il principio attivo rifamicina sodica, che appartiene alla classe degli antiinfettivi ad azione locale ed opera con azione battericida nei confronti della maggior parte dei microorganismi (batteri gram-positivi e gram-negativi, aerobi e anaerobi), responsabili delle infezioni intestinali.

A causa dell’assorbimento molto basso nel tratto gastrointestinale, la rifamicina sodica agisce localmente nel lume intestinale e non è clinicamente efficace contro l’enterite invasiva.

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

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l’efficacia della rifamicina sodica, quando assunta per il trattamento della diarrea del viaggiatore, condizione che si manifesta con sintomi di malessere quali nausea, vomito, flatulenza, tenesmo rettale, urgenza a defecare e dolore addominale o crampi.

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

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con FIRACRONO sono mal di testa e diarrea.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con FIRACRONO si rimanda al foglio illustrativo.

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

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 15-17 Gennaio 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di FIRACRONO 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 FIRACRONO.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A FIRACRONO**

Il **22 Giugno 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di FIRACRONO.

(Determina AAM/A.I.C. n. 78/2020 del 22 giugno 2020, pubblicata in G.U. Serie Generale n. 169 del 07 Luglio 2020).

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con FIRACRONO 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 24 Settembre 2020.

**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 EG S.p.A l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale FIRACRONO il 22 Giugno 2020 (Determina AAM/A.I.C. n. 78/2020 del **22 giugno 2020**, pubblicata in G.U. Serie Generale n. 169 del 07 Luglio 2020).

FIRACRONO può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

FIRACRONO, il cui codice ATC è A07AA13, contiene il principio attivo rifamicina sodica, antibatterico appartenente alla classe delle rifamicine, che forma un legame irreversibile con la subunità beta dell’enzima RNA polimerasi DNA-dipendente del batterio e inibisce pertanto la sintesi dell’RNA batterico; ciò garantisce un’azione battericida ad ampio spettro.

La rifamicina sodica infatti è attiva nei confronti della maggior parte dei batteri gram-positivi e gram-negativi, aerobi e anaerobi, responsabili delle infezioni intestinali.

A causa dell’assorbimento molto basso nel tratto gastrointestinale, la rifamicina sodica agisce localmente nel lume intestinale e non è clinicamente efficace contro l’enterite invasiva.

FIRACRONO è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento della diarrea del viaggiatore con sintomi come nausea, vomito, gas / flatulenza, tenesmo rettale, urgenza a defecare e dolore addominale o crampi senza segni clinici di enterite invasiva quali febbre, sangue, sangue occulto o leucociti nelle feci.

A supporto della richiesta di AIC di FIRACRONO sono stati forniti studi non clinici e clinici.

I primi hanno dimostrato una potente attività antibatterica contro molti Gram-positivi e, a concentrazioni più elevate, anche contro i microrganismi Gram-negativi. Studi su colture batteriche provenienti da pazienti con infezioni gastrointestinali hanno dimostrato che la rifamicina sodica è risultata efficace contro la maggioranza dei patogeni coinvolti nella diarrea del viaggiatore (TD) tra cui *E. coli* (ceppi enteroemorragici, enterotossigenici, enteropatogeni ed entero-aggregativi), *Shigella spp*., *Salmonella spp., A. hydrophila, V. parahaemolyticus e P. shigelloides*.

Due studi clinici pivotal hanno confermato l’efficacia dell’utilizzo di FIRACRONO nel trattamento della diarrea del viaggiatore, l’uno di superiorità verso placebo e l’altro di non-inferiorità rispetto a controllo con attivo (ciprofloxacina). Dagli studi clinici è emerso anche un favorevole profilo di sicurezza del FIRACRONO, che pertanto assicura al medicinale un favorevole rapporto beneficio/rischio.

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.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO RIFAMICINA SODICA**

Nome chimico *:* Sodium(2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-21-(acetyloxy)-6,9,17,19-tetrahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1-*b*]furan-5-olate

Struttura:



Formula molecolare: C37H46NNaO12

Peso molecolare: 720 g/mol

CAS: [14897-39-3]

Aspetto: Polvere rossa fine o leggermente granulare.

Solubilità: Solubile in acqua, liberamente solubile in etanolo anidro.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – 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 re-test è definito in 4 anni, quando il principio attivo viene conservato tra 2-8°C e confezionato in doppie sacche di polietilene, poste all’interno di una sacca di alluminio.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

FIRACRONO è disponibile in compresse a rilascio modificato contenenti 200 mg di principio attivo rifamicina sodica.

Gli eccipienti sono:

- per il nucleo della compressa

Ammonio metacrilato copolimero, tipo B

Acido ascorbico (E300)

Glicerolo distearato.

Lecitina di soia (E322)

Magnesio stearato

Mannitolo

Silice colloidale anidra (E551)

- per il rivestimento della compressa

Acido metacrilico – metile metacrilato copolimero (1:2)

Macrogol 6000 (E1521)

Talco

Titanio diossido (E171)

Trietilcitrato (E1505)

Ossido di ferro giallo (E172)

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di Lecitina di Soia (E322) e Ossido di ferro giallo (E172), conformi al Formulario Nazionale degli Stati Uniti, per i quali sono state fornite specifiche, metodi analitici e convalide.

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.

**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**

FIRACRONO è confezionato in blister di poliammide/alluminio/PVC, termosaldati con un foglio di alluminio aggiuntivo.

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 2 anni con conservazione a temperatura non superiore a 30°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di rifamicina sodica sono ben conosciute.

Il richiedente l’AIC ha presentato studi di farmacologia a dimostrazione che la rifamicina sodica ha una potente attività antibatterica contro molti Gram-positivi (cioè *S. aureus, S. pyogenes, S. faecalis e Clostridium difficile*) e, a concentrazioni più elevate, è attiva anche contro i microrganismi Gram-negativi (es. *E.coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella, Shigella e Pseudomonas aeruginosa, N. gonorrhoeae e N. meningitidis*), nonché *M. tuberculosis*. Non si sviluppa resistenza crociata ad altre classi di antibiotici e la Rifamicina sodica mantiene la piena attività contro quei microrganismi resistenti a uno o più antibiotici.

Studi su colture batteriche provenienti da pazienti con infezioni gastrointestinali hanno dimostrato che la rifamicina sodica è efficace contro la maggioranza dei patogeni coinvolti nella diarrea del viaggiatore (TD) tra cui *E. coli* (ceppi enteroemorragici, enterotossigenici, enteropatogeni ed entero-aggregativi), *Shigella spp., Salmonella spp., A. hydrophila V. parahaemolyticus e P. shigelloides.*

L'attività antibatterica osservata *in-vitro* ben si correla all'efficacia e alla valutazione microbiologica evidenziata negli studi clinici.

La rifamicina sodica ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole in virtù della bassa biodisponibilità dopo somministrazione orale, che è ulteriormente ridotta dalla formulazione a rilascio modificato del medicinale, che impedisce l'assorbimento nel tratto gastrointestinale superiore e indirizza il composto verso l'intestino tenue e il colon distale. Pertanto, dopo somministrazione orale di FIRACRONO, vi è una trascurabile disponibilità sistemica e non si prevedono effetti sulle funzioni cardiovascolari e respiratorie.

Studi di pre-clinica supportano un uso sicuro di FIRACRONO nell’indicazione desiderata, in particolare alla luce della breve durata del trattamento.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

FIRACRONO è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento della diarrea del viaggiatore con sintomi come nausea, vomito, gas / flatulenza, tenesmo rettale, urgenza a defecare e dolore addominale o crampi senza segni clinici di enterite invasiva quali febbre, sangue, sangue occulto o leucociti nelle feci.

**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 rifamicina sodica è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rifamicina sodica è ben conosciuta.

**Efficacia e sicurezza clinica**

**Efficacia**

La richiesta di AIC è supportata da due studi Pivotal di fase III, attraverso i quali è stata dimostrata l’efficacia di FIRACRONO 200 mg compresse a rilascio modificato nel trattamento della diarrea del viaggiatore, impiegato secondo la posologia autorizzata.

Gli studi sono stati caratterizzati da appropriati disegni e sono stati condotti in accordo ai principi GCP.

1. Study C2009-0201: studio pivotal di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in gruppi paralleli, che ha dimostrato la superiorità di FIRACRONO 200 mg compresse a rilascio modificato verso placebo relativamente all’endpoint primario “time to last unformed stool (TLUS)”. TLUS mediana: 46 ore nel gruppo farmaco vs 68 ore nel gruppo placebo (p = 0,0008);

Il trattamento con FIRACRONO ha ridotto significativamente il tempo di permanenza di segni e sintomi di diarrea nei pazienti in studio e nei sottogruppi di pazienti a cui era stata identificata, all’inizio dello studio, la presenza di *E.Coli* o altri batteri patogeni invasivi nelle feci.

2. Study RIT-1/AID: studio pivotal di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, a gruppi paralleli e controllato con attivo (ciprofloxacina) che ha dimostrato la non inferiorità di FIRACRONO 200 mg compresse a rilascio modificato verso la ciprofloxacina relativamente all’endpoint primario “time to last unformed stool (TLUS)”.

**Sicurezza**

FIRACRONO è un medicinale antibiotico con formulazione a matrice multipla, che garantisce un’ azione locale sul colon; esso è scarsamente assorbito e pertanto caratterizzato da un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.

Tra i 264 pazienti trattati nello studio C2009-0201, 84 (31,8%) hanno manifestato uno o più eventi avversi, la maggior parte si sono evidenziati nel gruppo placebo (38,5%) rispetto al gruppo in trattamento con FIRACRONO (29,6%). In quasi tutti i pazienti che hanno manifestato un evento avverso, questi sono stati giudicati non correlati al farmaco in studio (82 su 84 pazienti). La maggior parte degli eventi avversi sono stati di gravità lieve o moderata e tra questi si annoverano disturbi gastrointestinali (10,6% dei pazienti), infezioni e infestazioni (10,2% dei pazienti) e disturbi del sistema nervoso (9,8% dei pazienti).

Nello studio RIT-1/AID FIRACRONO è stato ben tollerato e gli eventi avversi si sono verificati in maniera simile tra i due gruppi di trattamento (AEs di 14,8% nel gruppo FIRACRONO vs 14.9% nel gruppo Ciprofloxacina).

La maggior parte degli eventi avversi sono stati di gravità lieve o moderata e tra questi si annoverano disturbi gastrointestinali; mal di testa e diarrea, insieme a nausea, flatulenza e dolore addominale sono stati i più frequenti eventi avversi a seguito di trattamento. Nessun evento avverso serio si è verificato nei due gruppi in studio.

**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 FIRACRONO.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Sviluppo di resistenza batterica |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di FIRACRONO sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di FIRACRONO 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 del foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

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

La qualità di FIRACRONO 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>).