

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**ZETACAIN CON ADRENALINA**

(mepivacaina cloridrato e adrenalina, soluzione iniettabile in cartuccia, 20mg/ml + 0,010 mg/ml)

**INTERMEDICAL S.r.l.**

**Numero di AIC: 047161**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per ZETACAIN CON ADRENALINA. Esso spiega come ZETACAIN CON ADRENALINA è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare ZETACAIN CON ADRENALINA.

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

**1) CHE COS’È ZETACAIN CON ADRENALINA E A COSA SERVE?**

ZETACAIN CON ADRENALINA è un medicinale contenente i principi attivi mepivacaina cloridrato e adrenalina (come tartrato) ed è disponibile come soluzione iniettabile in cartuccia.

ZETACAIN CON ADRENALINA è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE, autorizzato in Italia da almeno 8 anni. ZETACAIN CON ADRENALINA può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.  Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE.

ZETACAIN CON ADRENALINA si usa per nell’anestesia locale e loco-regionale nelle procedure dentali. Può essere somministrato solamente dallo specialista. E’ indicato negli adulti, adolescenti e bambini al di sopra dei 4 anni.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ZETACAIN CON ADRENALINA?**

ZETACAIN CON ADRENALINA può essere ottenuto solo su prescrizione di specialisti anestesisti rianimatori, specialisti in odontoiatria e stomatologia, odontoiatri, chirurghi maxillo-facciali con ricetta limitativa ed è per uso esclusivo uso degli stessi specialisti.

Per tutte le popolazioni deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l’anestesia efficacemente. La dose necessaria deve essere determinata su base individuale ed è stabilita dal medico in relazione al tipo di intervento da effettuare e allo stato del paziente.

Nelle procedure correnti, la dose media da utilizzare è di 1 cartuccia, ma il contenuto di meno di una cartuccia può essere sufficiente per un'anestesia efficace. A discrezione dello specialista, possono essere richieste più cartucce per procedure più estese senza eccedere la dose massima raccomandata.

Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente da un medico esperto nell’uso di questo tipo di medicinale mediante lenta iniezione nel cavo orale.

Devono essere adottate precauzioni particolari in modo da somministrare la dose minima necessaria per ottenere un'anestesia efficace nei pazienti anziani, pazienti con problemi ai reni o pazienti con problemi al fegato.

**3) COME FUNZIONA ZETACAIN CON ADRENALINA?**

ZETACAIN CON ADRENALINA, il cui codice ATC è N01BB53 contiene i principi attivi mepivacaina cloridrato e adrenalina (come tartrato). Questi appartengono al gruppo degli anestetici locali del sistema nervoso. Il meccanismo alla base dell'azione anestetica della mepivacaina è simile a quello degli altri anestetici locali comunemente usati. Questo diminuisce la conduzione nervosa del dolore inducendo un blocco dei canali del sodio dose-dipendente. L’adrenalina è un vasocostrittore che restringe i vasi sanguigni nella sede dell’iniezione, prolungando e ottimizzando quindi l’effetto della mepivacaina. Inoltre, l’adrenalina riduce l’emorragia durante l’intervento chirurgico.

**4) COME È STATO STUDIATO ZETACAIN CON ADRENALINA?**

ZETACAIN CON ADRENALINA è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione iniettabile con la stessa quantità di principi attivi del medicinale di riferimento SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE. E’ stata dimostrata l’equivalenza farmaceutica tra ZETACAIN CON ADRENALINA e il medicinale di riferimento, pertanto non è stato necessario effettuare ulteriori prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ZETACAIN CON ADRENALINA?**

ZETACAIN CON ADRENALINA è un medicinale generico ed è 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 ZETACAIN CON ADRENALINA sono cefalea, palpitazioni, pressione sanguigna bassa (ipotensione), pressione sanguigna alta (ipertensione), pallore. Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con ZETACAIN CON ADRENALINA si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ZETACAIN CON ADRENALINA E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 5, 6 e 7 luglio 2023, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE, i benefici di ZETACAIN CON ADRENALINA 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 C*).*

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

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 ZETACAIN CON ADRENALINA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ZETACAIN CON ADRENALINA**

Il **6 novembre 2023** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ZETACAIN CON ADRENALINA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ZETACAIN CON ADRENALINA 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 18/12/2023.

**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 INTERMEDICAL S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ZETACAIN CON ADRENALINA il **6 novembre 2023**.

ZETACAIN CON ADRENALINA può essere ottenuto solo su prescrizione di specialisti anestesisti rianimatori, specialisti in odontoiatria e stomatologia, odontoiatri, chirurghi maxillo-facciali con ricetta limitativa ed è per uso esclusivo uso degli stessi specialisti.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (*generic application*: domanda come generico).

ZETACAIN CON ADRENALINA è un medicinale contenente i principi attivi mepivacaina cloridrato e adrenalina (come tartrato) presenti nel medicinale di riferimento SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE autorizzato in Italia da più di 8 anni.

ZETACAIN CON ADRENALINA, il cui codice ATC è N01BB53 contiene i principi attivi mepivacaina cloridrato e adrenalina (come tartrato). Questi appartengono al gruppo degli anestetici locali del sistema nervoso. Il meccanismo alla base dell'azione anestetica della mepivacaina è simile a quello degli altri anestetici locali comunemente usati. Questo diminuisce la conduzione nervosa del dolore inducendo un blocco dei canali del sodio dose-dipendente. L’adrenalina è un vasocostrittore che restringe i vasi sanguigni nella sede dell’iniezione, prolungando e ottimizzando quindi l’effetto della mepivacaina. Inoltre, l’adrenalina riduce l’emorragia durante l’intervento chirurgico.

ZETACAIN CON ADRENALINA è utilizzato nell’anestesia locale e loco-regionale nelle procedure dentali. Può essere somministrato solamente dal dentista. E’ indicato negli adulti, adolescenti e bambini al di sopra dei 4 anni.

Poiché ZETACAIN CON ADRENALINA è somministrato come soluzione iniettabile con la stessa quantità di principi attivi del medicinale di riferimento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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 ZETACAIN CON ADRENALINA 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.

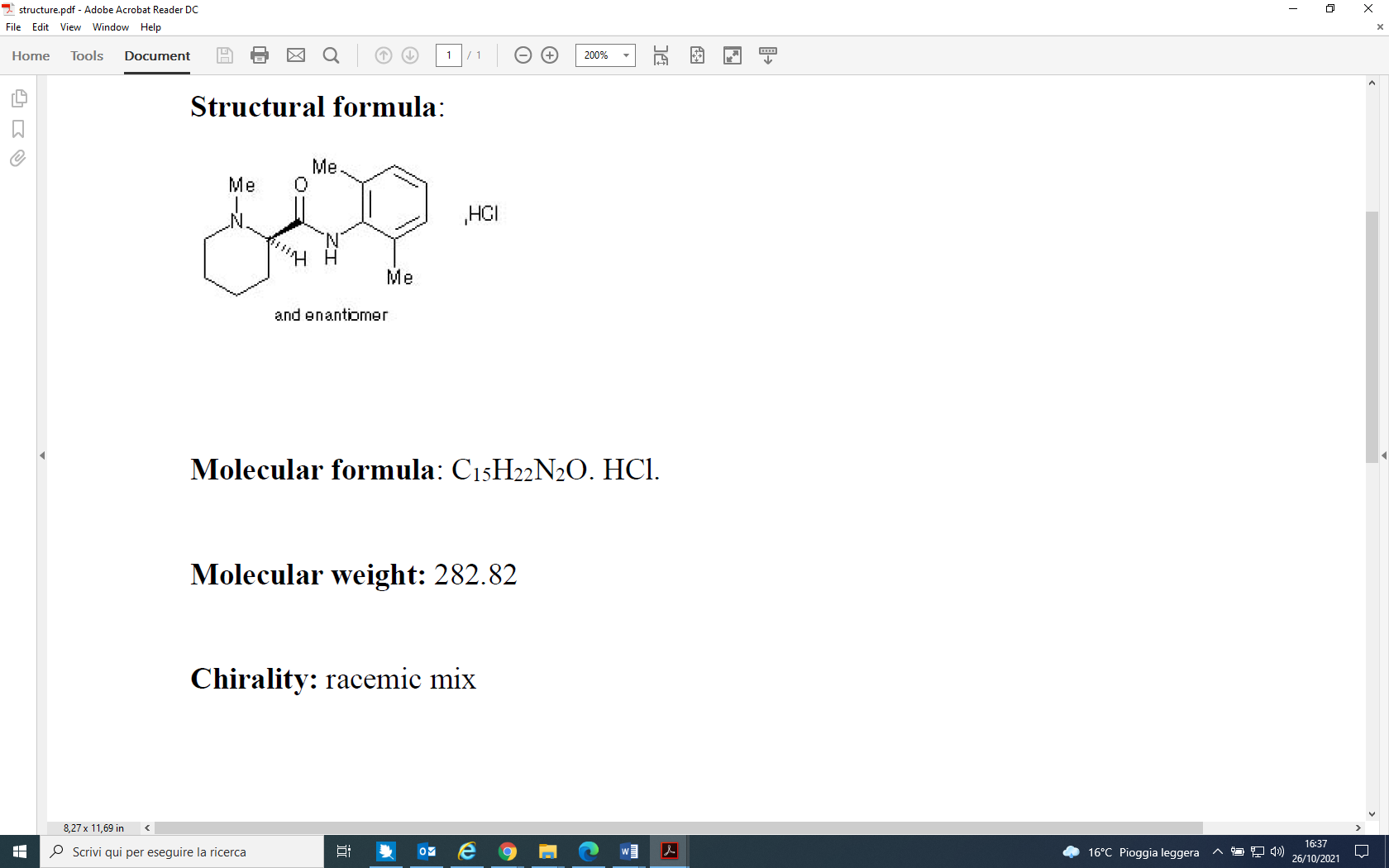
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO MEPIVACAINA IDROCLORURO**

Nome chimico:1-metil-2',6'-pipecoloxilidide cloridrato; N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-2-

piperidincarboxamide

Struttura:



Formula molecolare: C15H22N2O· HCl

Peso molecolare: 282.82

CAS: [1722-62-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua e in etanolo (96%), molto poco solubile in cloruro di metilene

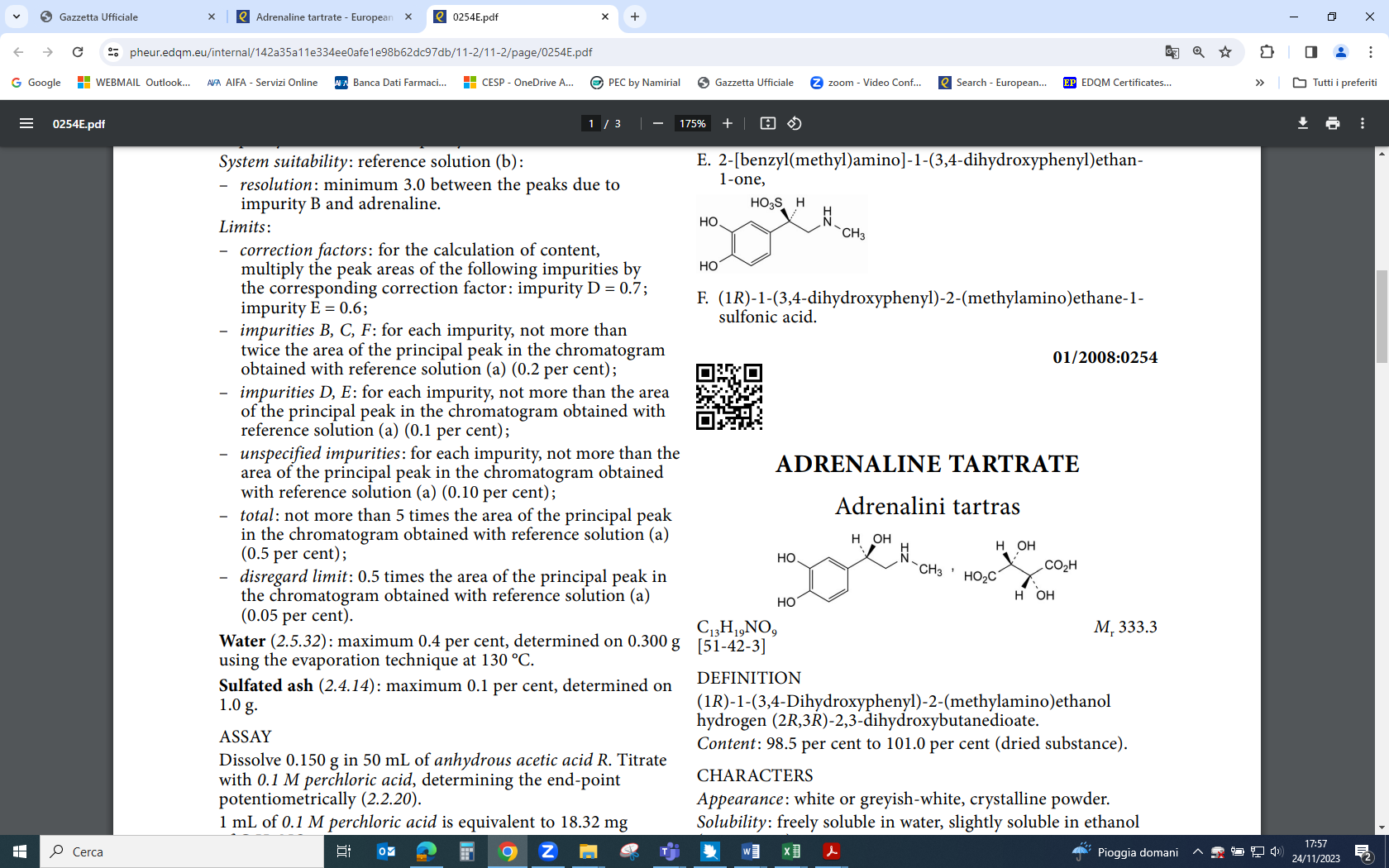
Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 5 anni, quando confezionato in doppia sacca di polietilene posta in un fustino di cartone.

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO ADRENALINA TARTRATO**

Nome chimico:(1R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogen (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate

Struttura:



Formula molecolare: C13H19NO9

Peso molecolare: 333.3

CAS: [51-42-3]

Aspetto: polvere cristallina bianca o grigio-bianca

Solubilità: molto solubile in acqua, poco solubile in etanolo (96%)

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – 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 5 anni, quando conservato in un sacchetto laminato triplo (polietilene tereftalato/alluminio/polietilene) in un sacchetto di polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ZETACAIN CON ADRENALINA è disponibile come soluzione iniettabile in cartuccia.

Gli eccipienti sono sodio cloruro, sodio metabisolfito (E223), acido cloridrico (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è di origine animale. 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 SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE. 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 i diversi 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**

ZETACAIN CON ADRENALINA è confezionato in una scatola contenente 5 blister da 10 cartucce da 1,8 ml in vetro trasparente ad alta resistenza idrolitica (classe I) con stantuffo in gomma naturale o sintetica. La chiusura della cartuccia costituita da ghiera di alluminio e guarnizione in gomma.

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 18 mesi con conservazione a temperatura non superiore ai 25 °C. La cartuccia deve essere tenuta nell'imballaggio esterno ben chiuso, per proteggere il medicinale dalla luce. Il medicinale non deve essere congelato. Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere gettata.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di ZETACAIN CON ADRENALINA è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico ZETACAIN CON ADRENALINA 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 ZETACAIN CON ADRENALINA contiene principi attivi noti presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Pertanto dal punto di vista non clinico ZETACAIN CON ADRENALINA è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

ZETACAIN CON ADRENALINA è utilizzato nell’anestesia locale e loco-regionale nelle procedure dentali. Può essere somministrato solamente dallo specialista. E’ indicato per adulti, adolescenti e bambini al di sopra dei 4 anni.

**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/home).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ZETACAIN CON ADRENALINA è ben conosciuta. ZETACAIN CON ADRENALINA contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE autorizzato in Italia da più di 8 anni. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principi attivi di ZETACAIN CON ADRENALINA 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 ZETACAIN CON ADRENALINA.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Reazioni tossiche (cardiovascolari o neurologiche) dovute a sovradosaggio o a iniezioni endovenose rapide Reazioni allergiche |
| Rischi importanti potenziali | Fetotossicità |
| Informazioni mancanti | Non applicabile |

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 ZETACAIN CON ADRENALINA si può consultare il “*Summary RMP*” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ZETACAIN CON ADRENALINA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di ZETACAIN CON ADRENALINA è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report presentato dalla ditta è stato ritenuto accettabile per dimostrare che il foglio illustrativo di ZETACAIN CON ADRENALINA 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 ZETACAIN CON ADRENALINA è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

I dati presentati a supporto della domanda di AIC confermano che ZETACAIN CON ADRENALINA e il medicinale di riferimento SCANDONEST 2% CON ADRENALINA 1:100.000 SOLUZIONE INIETTABILE sono equivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di ZETACAIN CON ADRENALINA 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://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).