

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PRAMEFFEX**

(Escitalopram)

**So.Se.Pharm**

**Numero di AIC: 044271**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Prameffex è un medicinale contenente il principio attivo escitalopram ed è disponibile in compresse divisibili contenenti 10 mg e 20 mg di principio attivo e in gocce orali contenenti il principio attivo alla concentrazione di 20mg/ml di.

Prameffex è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Cipralex che è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento con la Svezia come stato di riferimento (<https://lakemedelsverket.se/english>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di Cipralex.

Prameffex è utilizzato negli adulti per trattare la depressione (episodi depressivi maggiori) e l’ansia (come i disturbi da attacchi di panico con o senza agorafobia, il disturbo d’ansia sociale, il disturbo d’ansia generalizzato e il disturbo ossessivo compulsivo).

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

Prameffex può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata iniziale negli adulti è di 10 mg al giorno; il medico potrà adattare questa dose alle condizioni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno. Le compresse sono divisibili in due parti equivalenti per permettere un opportuno aggiustamento della dose.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con problemi al fegato queste dosi possono essere ridotte.

I bambini e gli adolescenti (età fino a 18 anni) non devono assumere questo medicinale.

Le compresse devono essere assunte con un po’ di acqua, indipendentemente dai pasti, le gocce possono essere miscelate con acqua, succo d’arancia o succo di mela.

**3) COME FUNZIONA Prameffex?**

Prameffex, il cui codice ATC è N06AB10, contiene il principio attivo escitalopram che appartiene al gruppo dei medicinali antidepressivi chiamati Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI). Questi medicinali aiutano ad aumentare i livelli di serotonina nel cervello, la cui alterazione è considerata un fattore importante per lo sviluppo di depressione e dei disturbi ad essa correlati.

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

Poiché Prameffex è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale Cipralex. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

Prameffex è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento Cipralex; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 Giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Cipralex, i benefici di Prameffex 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 (A).

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

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 Prameffex.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Prameffex**

Il 24 maggio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Prameffex .

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Prameffex 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 14.07.2016

-

**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 So.Se.Pharm l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Prameffex il 24 maggio 2017.

Prameffex può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Prameffex è un medicinale generico contenente come principio attivo escitalopram (come escitalopram ossalato) presente nel medicinale di riferimento Cipralex, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Prameffex, il cui codice ATC è N06AB10, contiene il principio attivo escitalopram che appartiene al gruppo dei medicinali antidepressivi chiamati Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI). Questi medicinali aiutano ad aumentare i livelli di serotonina nel cervello. Le alterazioni del sistema serotoninergico del cervello sono considerate fattori importanti per lo sviluppo di depressione e dei disturbi ad essa correlati.

Prameffex è impiegato negli adulti per il trattamento di episodi depressivi maggiori, del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, del disturbo d’ansia sociale (fobia sociale), del disturbo d’ansia generalizzato.

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

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. 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 Prameffex 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’**

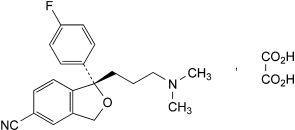
**II.1 PRINCIPIO ATTIVO: ESCITALOPRAM OSSALATO**

Nome chimico: (1*S*)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-3H-2-benzofuran-5-carbonitrile oxalic acid.

# Formula molecolare: C22H23FN2O5

# Massa Molecolare: 414.4

# Struttura:



# Aspetto: polvere cristallina da bianca a quasi bianca

Solubilità: solubile in Ddimetilformammide e dimetilsolfossido, poco solubile in metanolo, leggermente solubile in diclorometano.

Il principio attivo escitalopram ossalato è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo 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 degli 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.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con i metodi analitici previsti dalle monografie di Farmacopea Europea. 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 una doppia busta di polietilene ( l’interna trasparente , l’esterna nera) chiusa all’interno di una busta opaca e a sua volta all’interno di un fusto in HDPE. 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 5 anni

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Prameffex è disponibile in compresse da 10 mg e da 20 mg di principio attivo; le compresse sono bianche di forma ovale rivestite e presentano una linea di incisione che consente la divisione della compressa in due dosi uguali.

Gli eccipienti delle compresse sono cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, talco, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400.

Le gocce orali contengono il principio attivo ad una concentrazione di 20mg/ml e si presentano come una soluzione chiara ed incolore.

Gli eccipienti delle gocce sono propil gallato (E310), acido citrico anidro (E330), etanolo 96% (E1510), sodio idrossido (E524), acqua depurata.

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

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale Cipralex.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. 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 per entrambe le formulazioni.

**Specifiche del prodotto finito**

Per entrambe le formulazioni 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, sono stati forniti 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**

Le compresse sono confezionate in blister bianchi in PVC/PE/PVDC/Alluminio; le gocce orali sono contenute in un flacone di vetro scuro (tipo III) con contagocce in polietilene e con chiusura a prova di bambino. 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 per le compresse un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione; per le gocce un periodo di validità di 2 anni; una volta aperto il flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 8 settimane

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Prameffex contiene un principio attivo già noto. Questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cipralex è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Prameffex è utilizzato negli adulti per il trattamento di episodi depressivi maggiori, del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, del disturbo d’ansia sociale (fobia sociale), del disturbo d’ansia generalizzato.

**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 dell’escitalopram è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica dell’escitalopram è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Prameffex contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Cipralex 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 Prameffex e quelli del medicinale di riferimento Cipralex.

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.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 20 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 26 volontari sani di entrambi i sessi 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 120 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: 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

26 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, 6 eventi avversi (mal di testa, nausea, diarrea) sono stati riportati come possibilmente correlati al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Escitalopram** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 25.937 | 25.903 | 1.00 | 89 – 112 |
| **AUC0-∞** | 766.2 | 812.3 | 0.94 | 87 – 102 |
| **Cmax** | 838.4 | 886.1 | 0.94 | 87 – 102 |

*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.

**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 Prameffex.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi Importanti identificati | Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti  Allungamento dell’intervallo QT  Uso contemporaneo con le IMAO  Uso in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni  Suicidio o manie suicide o peggioramento dello stato clinic quando preso in contemporanea con linezolid  Convulsioni  Acatisia o irrequietezza psicomotoria  Mania o ipomania  Sintomi dovuti alla sospensione del trattamento  Uso contemporaneo con medicinali metabolizzati dall’enzima CYP2D6  Ansietà paradossa  Emorragia  Uso in gravidanza ed allattamento |
| Rischi Importanti potenziali | Diabete mellito  Glaucoma ad Angolo Chiuso  Iponatriemia  Uso contemporaneo con medicinali a base di erba di san Giovanni ( iperico)  Sindrome serotoninergica quando associato all’impiego di inibitori reversibili della MAO-A (es. moclobedamina)  Aumento dell’effetto del SSRI in associazione con litio e triptofano  Uso contemporaneo con la selegilina |
| Informazioni mancanti | Uso off- label  Uso contemporaneo con ECT ( terapia elettroconvulsiva)  Uso in pazienti che hanno subito un infarto coronarico |

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**

Il rapporto beneficio/rischio di Prameffex 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 Prameffex è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista di qualità, non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Prameffex e il medicinale di riferimento Cipralex sono bioequivalenti.

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>).