

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**BUPIVACAINA CLORIDRATO S.A.L.F.**

(bupivacaina cloridrato)

**S.A.L.F.**

**Numero di AIC: 043504**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Bupivacaina** **cloridrato S.A.L.F. E A COSA SERVE?**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è un medicinale contenente il principio attivo bupivacaina cloridrato ed è autorizzato come soluzione iniettabile contenente il principio attivo alla concentrazione di 2.5 mg/ml e 5 mg/ml e soluzione iniettabile iperbarica contenente il principio attivo alla concentrazione di 10 mg/ml.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è un “medicinale generico”, cioè è analogo al “medicinale di riferimento” Marcaina già autorizzato in Italia.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. soluzione iniettabile da 2.5 mg/ml e 5 mg/ml è utilizzato per intorpidire (anestetizzare) le parti del corpo durante l'intervento chirurgico e alleviare il dolore in adulti e bambini; la soluzione iperbarica iniettabile da 10 mg/ml è utilizzata nell’anestesia spinale negli adulti e nei bambini di tutte le età.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.?**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

Il medicinale deve essere somministrato da un medico esperto che stabilirà il dosaggio più appropriato sulla base dell’età, del peso e dello stato di salute del paziente.

**3) COME FUNZIONA Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.?**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F., il cui codice ATC è N01BB01, contiene il principio attivo bupivacaina cloridrato che è un anestetico locale a lunga durata d'azione; esso blocca in modo reversibile la conduzione nervosa lungo la fibra nervosa che porta la sensazione dolorosa al cervello, bloccando la membrana cellulare della fibra nervosa.

**4) COME È STATO STUDIATO Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.?**

Poiché Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è un medicinale generico ed è somministrato come soluzione iniettabile con stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.?**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. 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’ Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 febbraio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Bupivacaina cloridrato S.A.L.F., come nel caso del medicinale di riferimento, 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 Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.?**

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 Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.**

Il 23 maggio 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. 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 14.04.2016

**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 S.A.L.F. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. il 23 maggio 2016.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile). Il medicinale deve essere somministrato da un medico esperto.

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

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F è un medicinale generico contenente il principio attivo bupivacaina cloridrato presente nel medicinale di riferimento Marcaina, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F., il cui codice ATC è N01BB01, contiene il principio attivo bupivacaina che è un anestetico locale di tipo amidico, a lunga durata d'azione; la bupivacaina blocca in modo reversibile la conduzione nervosa, prevenendo l’ingresso di ioni sodio attraverso la membrana cellulare della fibra nervosa.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. soluzione iniettabile è utilizzata in tutti gli interventi di chirurgia generale, ortopedia, oculistica, otorinolaringoiatria, stomatologia, ostetricia e ginecologia, dermatologia, sia impiegata da sola sia associata a narcosi. Essa si può utilizzare in ogni tipo di anestesia periferica:

-infiltrazione locale tronculare, loco-regionale

-blocco simpatico

-blocco endovenoso retrogrado e blocco endoarterioso (limitatamente alla forma senza vasocostrittore)

-peridurale, sacrale

-spinale sub aracnoidea.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. soluzione iniettabile iperbarica è utilizzata nell’anestesia spinale negli adulti e nei bambini di tutte le età.

Poiché Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è un medicinale generico ed è somministrato come soluzione iniettabile, ed ha la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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.

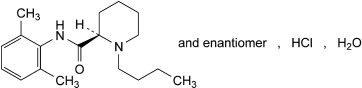
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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: BUPIVACAINA CLOROIDRATO**

Nome chimico: (2*RS*)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide hydrochloride monohydrate

Struttura:



Formula molecolare: C18H29ClN2O,H2O

Peso molecolare: 342.9 g/mol

# CAS: [73360-54-0]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolore

Solubilità: solubile in acqua, molto solubile in etanolo

Il principio attivo bupivacaina cloridrato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in una doppia busta di polietilene chiusa all’interno di un contenitore in fibra per un produttore e in busta di polietilene posta all’interno prima di una busta nera e poi in un fusto in fibra. Per entrambi i produttori il periodo di retest è stabilito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è disponibile come soluzione iniettabile contenente il principio attivo bupivacaina cloridrato alla concentrazione di 2,5 mg/ml e 5 mg/ml e come soluzione iniettabile iperbarica in cui il principio attivo è presente alla concentrazione di 10 mg/ml.

Gli eccipienti della soluzione iniettabile sono: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e/o acido cloridrico per controllare il pH.

Gli eccipienti della soluzione iperbarica sono: glucosio monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e/o acido cloridrico per controllare il pH.

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

Non sono presenti eccipienti di originale 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 di riferimento.

Sono stati forniti dati comparativi relativi ai parametri fisici e chimici 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.

**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 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**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è confezionato in fiale di vetro di tipo I. 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 senza particolari condizioni di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. soluzione iniettabile è utilizzata in tutti gli interventi di chirurgia generale, ortopedia, oculistica, otorinolaringoiatria, stomatologia, ostetricia e ginecologia, dermatologia, sia impiegata da sola sia associata a narcosi. Essa si può utilizzare in ogni tipo di anestesia periferica:

-infiltrazione locale tronculare, loco-regionale

-blocco simpatico

-blocco endovenoso retrogrado e blocco endoarterioso (limitatamente alla forma senza vasocostrittore)

-peridurale, sacrale

-spinale sub aracnoidea.

Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. soluzione iniettabile iperbarica è utilizzata nell’anestesia spinale negli adulti e nei bambini di tutte le età.

**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 bupivacaina cloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di bupivacaina cloridrato è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Marcaina autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**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 Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Bupivacaina cloridrato S.A.L.F ha la stessa composizione del medicinale di riferimento ed è somministrato come soluzione iniettabile con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**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 Bupivacaina cloridrato S.A.L.F.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi Importanti identificati | Rischio di arresto cardiaco e morte in seguito a somministrazione epidurale o blocco dei nervi periferici  Grave ipotensione, bradicardia, aritmia ventricolare  Rischio di reazioni tossiche sistemiche acute causato dalla perdita accidentale di bupivacaina nel circolo in presenza di blocco paracervicale e nell’anestesia intravenoso regionale (Bier Block)  Tossicità per il sistema nervoso centrale (es., convulsioni, tremore, intorpidimento della lingua) dopo somministrazione accidentale intravascolare o sovradosaggio  Ipersensibilità agli anestetici locali di tipo amidico  Rischio di un blocco spinale in seguito a somministrazione intratecale accidentale  Interazione con gli antiaritmici (es. amiodarone) |
| Rischi Importanti potenziali | Uso off label  Uso in ostetricia per blocco paracervicale con rischio di bradicardia fetale  Uso in gravidanza  Pazienti in condizioni precarie  Pazienti con funzionalità renale e epatica alterata  Condrolisi |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni per anestesia intra-articolare e blocco maggiore dei nervi  Uso nei bambini di età inferiore ad 1 anno |

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 Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. 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 Bupivacaina cloridrato S.A.L.F. è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista di qualità, 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>).