

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FLUGENIX**

(Fluticasone propionato)

**Genetic**

**Numero di AIC: 043088**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Flugenix è un medicinale contenente il principio attivo fluticasone propionato ed è disponibile come sospensione da nebulizzare alla concentrazione di 500 microgrammi/2 ml o di 2 mg/2 ml.

Flugenix è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Flixotide.

Flugenix si usa per controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi (restringimento dei bronchi).

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

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

La dose generalmente raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età superiore a 16 anni è di 250 microgrammi 2 volte al giorno. Successivamente il dosaggio deve essere adattato dal medico in relazione alla gravità della malattia e alla fase della terapia, aumentandolo o diminuendolo, fino al raggiungimento del controllo dell'asma

Per i bambini e gli adolescenti di età inferiore a 16 anni le dosi possono essere ridotte.

Flugenix deve essere assunto mediante aerosol generato da un nebulizzatore a funzionamento pneumatico (JET) con l’uso di un inalatore buccale; non è raccomandato l’uso di nebulizzatori ad ultrasuoni.

**3) COME FUNZIONA Flugenix?**

Flugenix, il cui codice ATC è R03BA05, contiene il principio attivo fluticasone propionato che ha attività antiinfiammatoria a livello dei polmoni e dei bronchi, riducendo la sintomatologia e gli episodi di riacutizzazione dell'asma.

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

Poiché Flugenix è è un medicinale generico, somministrato come sospensione da nebulizzare e con la stessa composizione e le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Flugenix 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’ Flugenix E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 16-18 febbraio 2015**,** ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Flixotide, i benefici di Flugenix siano 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 Flugenix?**

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 Flugenix.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A FLUGENIX**

Il 6 giugno 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Flugenix.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Flugenix 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 20.11.2015.

**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 Genetic l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per Flugenix il 6 giugno 2016.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i .

Flugenix è un medicinale contenente fluticasone propionato che è un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Flixotide, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Flugenix, il cui codice ATC è R03BA05, contiene il principio attivo fluticasone propionato che ha attività antiinfiammatoria a livello dei polmoni e dei bronchi, riducendo la sintomatologia e gli episodi di riacutizzazione dell'asma.

Il fluticasone è una sostanza sintetica che ha la stessa attività degli ormoni cosiddetti glucocorticoidi prodotti dall’organismo. In particolare, il fluticasone ha attività antinfiammatoria sul tessuto polmonare e bronchiale, che si esplica attraverso l’inibizione dell’attività di alcune cellule che si attivano nell’infiammazione ([eosinofili](https://it.wikipedia.org/wiki/Eosinofili), [basofili](https://it.wikipedia.org/wiki/Basofili), [linfociti](https://it.wikipedia.org/wiki/Linfociti), [macrofagi](https://it.wikipedia.org/wiki/Macrofagi) e [neutrofili](https://it.wikipedia.org/wiki/Neutrofili)). Il fluticasone , inoltre, agisce sulla sintesi di numerose sostanze responsabili dell’infiammazione e dei sintomi che ne derivano ([istamina](https://it.wikipedia.org/wiki/Istamina), [eicosanoidi](https://it.wikipedia.org/wiki/Eicosanoidi), [leucotrieni](https://it.wikipedia.org/wiki/Leucotrieni) e [citochine](https://it.wikipedia.org/wiki/Citochine)).

L’attività antinfiammatoria del fluticasone ha come conseguenza una diminuzione sia del numero di episodi di riacutizzazione dell’[asma bronchiale](https://it.wikipedia.org/wiki/Asma_bronchiale) che dei sintomi propri di questa affezione patologia (tosse, respirazione difficoltosa, dolore toracico).

Flugenix è utilizzato nel controllo dell’evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi.

Poiché Flugenix contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Flixotide è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; inoltre, poiché Flugenix è somministrato come sospensione da nebulizzare ed ha la stessa composizione e le stesse caratteristiche chimico-fisiche 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). Le autorità regolatore 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.

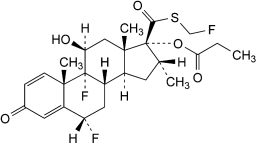
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Flugenix contiene principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO FLUTICASONE PROPIONATO**

Nome chimico: 6α,9-Difluoro-17-[[(fluoromethyl)sulfanyl]carbonyl]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl propanoate.

Struttura:



Formula molecolare: C25H31F3O5S

Peso molecolare: 500.6 g/mol

CAS: [86386-73-4]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, leggermente solubile in cloruro di metilene e solubile in etanolo (96%).

Polimorfismo: fluticasone propionato non presenta polimorfismo.

Il principio attivo Fluticasone propionato 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 principio attivo è confezionato in doppia busta di polietilene nera all’esterno posta all’interno fusti di polietilene. Il periodo di retest è definito in 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Flugenix è disponibile come sospensione da nebulizzare contenente fluticasone propionato alla concentrazione di 500 microgrammi/2 ml o di 2 mg/2 ml.

Gli eccipienti sono i seguenti: polisorbato 20, sorbitanmonolaurato, sodio fosfato diidrogeno diidrato, sodio fosfato dibasico anidro, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

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

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 Flixotide. Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche 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**

Flugenix è confezionato in contenitori monodose di polietilene a bassa densità. 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 inferiore a 25°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Flugenix è indicato nel controllo dell’evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi*.*

**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 fluticasone propionato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del fluticasone propionato è ben conosciuta e, pertanto, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Flugenix contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Flixotide 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 Flugenix sono ben conosciuti; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Flugenix è somministrato come sospensione da nebulizzare ed ha la stessa composizione e 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 Flugenix.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Compromissione della funzione cortico-surrenale  Ritardo nella crescita in bambini e adolescenti  Riduzione della densità minerale ossea  Sindrome di Cushing  Cataratta  Glaucoma  Effetti a livello psichiatrico e del comportamento  Ipersensibilità/angiodema  Uso in pazienti con infezioni latenti (candidiasi)  Aumento della concentrazione plasmatica del fluticasone propinato quando somministrato contemporaneamente al ritonavir |
| Rischi importanti potenziali | Iperglicemia  Effetti dovuti allo switch da corticosteroidi sistemici a quelli inalatori  Aumento della concentrazione plasmatica del fluticasone propinato quando somministrato contemporaneamente ad altri inibitori del P450 (ketonazolo e eritromicina)  Crisi asmatiche  Polmonite in pazienti con BPCO |
| Informazioni mancanti | Gravidanza ed allattamento  Popolazione pediatrica (bambini al di sotto dei 4 anni) |

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**

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

Il rapporto beneficio/rischio di Flugenix è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) si è impegnato a presentare il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello (modello QRD) redatto secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità che sarà condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

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

La qualità di Flugenix 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>).