

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FLECAINIDE DOC GENERICI**

(Flecainide)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 043544**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Flecainide DOC Generici e a cosa serve?**

Flecainide DOC Generici è un medicinale contenente il principio attivo flecainide ed è disponibile in compresse contenenti 100 mg di principio attivo.

Flecainide DOC Generici è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Almarytm.

Flecainide DOC Generici si usa per il trattamento di aritmie cardiache (sopraventricolari e ventricolari) e della fibrillazione atriale parossistica. L’aritmia è un’irregolarità del battito del cuore, che batte troppo lentamente o troppo velocemente, comunque in modo irregolare.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Flecainide DOC Generici?**

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

La dose raccomandata per le aritmie sopraventricolari è di 50 mg due volte al giorno (la compressa da 100 mg può essere divisa in due parti uguali); per le aritmie ventricolari la dose raccomandata è di 100 mg due volte al giorno; per la fibrillazione atriale parossistica la dose raccomandata è di 50-100 mg 2 volte al giorno.

Nei pazienti con problemi al rene o al fegato il dosaggio può essere più basso.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua lontano dai pasti (almeno un’ora prima dell’assunzione di cibo).

**3) COME FUNZIONA Flecainide DOC Generici?**

Flecainide DOC Generici, il cui codice ATC è CO1BC04, contiene il principio attivo flecainide che provoca una inibizione dei canali del sodio nelle fibre cardiache e, di conseguenza, la diminuzione della velocità di conduzione nelle fibre stesse, ristabilendo un ritmo cardiaco normale.

**4) COME È STATO STUDIATO Flecainide DOC Generici?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Flecainide DOC Generici?**

Flecainide DOC Generici 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’ Flecainide DOC Generici E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-11 novembre 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Almarytm, i benefici di Flecainide DOC Generici 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 Flecainide DOC Generici?**

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 Flecainide DOC Generici.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Flecainide DOC Generici**

Il 13 aprile 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Flecainide DOC Generici.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Flecainide DOC Generici 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 09.07.2015.

**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 DOC Generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Flecainide DOC Generici il 13 aprile 2015.

Flecainide DOC Generici 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/EU s.m.i.

Flecainide DOC Generici è un medicinale generico contenente il principio attivo flecainide presente nel medicinale di riferimento Almarytm, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Flecainide DOC Generici, il cui codice ATC è C01BC04, contiene il principio attivo flecainide che è un agente antiaritmico di classe IC. È un anestetico locale di tipo amidico, strutturalmente simile alla procainamide e all’encainide in quanto anch’essi derivati della benzamide.

La caratterizzazione della flecainide come composto di classe IC si basa su tre fattori: marcata depressione del canale rapido del sodio nel cuore; cinetica lenta di inizio e fine dell’inibizione del canale del sodio (che riflette un lento attaccamento e una lenta dissociazione dai canali del sodio); e l’effetto differenziale del farmaco sulla durata del potenziale d’azione nel muscolo ventricolare rispetto alle fibre di Purkinje, senza effetto sul primo e con marcata riduzione dell’effetto sulle ultime. Questa serie di proprietà causa una marcata depressione della velocità di conduzione nelle fibre dipendenti dalle fibre dei canali rapidi per la depolarizzazione, ma con un modesto aumento del periodo refrattario effettivo testato sui tessuti cardiaci isolati. Queste proprietà elettrofisiologiche della flecainide acetato possono portare ad un prolungamento dell’intervallo PR e della durata di QRS nell’ECG.A concentrazioni molto elevate, la flecainide esercita un debole effetto depressivo sui canali lenti nel miocardio. Questo si accompagna a un effetto inotropo negativo.

Flecainide DOC Generici è indicato nel:

• Trattamento della tachicardia nodale reciprocante atrioventricolare; aritmie associate a sindrome di Wolff-Parkinson-White e condizioni simili con vie di conduzione accessorie, quando altri trattamenti sono risultati inefficaci.

• Trattamento della aritmia ventricolare parossistica sintomatica grave e potenzialmente fatale che non ha risposto ad altre forme di terapia o nel caso in cui altri trattamenti non siano stati tollerati.

• Trattamento delle aritmie atriali parossistiche (fibrillazione atriale, flutter atriale e tachicardia atriale) in pazienti con sintomi invalidanti dopo conversione, posto che vi sia una effettiva necessità di trattamento sulla base della gravità dei sintomi clinici e qualora altri trattamenti siano risultati inefficaci. A causa dell’aumento del rischio di effetti pro-aritmici è necessario escludere cardiopatie strutturali e/o una compromissione della funzione ventricolare sinistra.

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

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Flecainide DOC Generici e quelli del medicinale di riferimento Almarytm.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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.

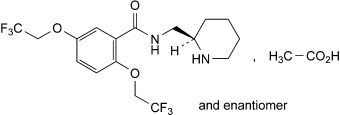
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Flecainide DOC Generici contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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 FLECAINIDE**

Nome chimico: *N*-[(*RS*)-(Piperidin-2-ylmethyl)]-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide acetate.

Struttura:



Formula molecolare: C19H24F6N2O5

Peso molecolare: 474.4 g/mol

# CAS: [54143-56-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca molto igroscopica

Solubilità: solubile in acqua e in etanolo anidro, molto solubile in acido acetico diluito, praticamente insolubile in acido cloridrico diluito.

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

Ad eccezione del confezionamento primario e della stabilità, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è una doppia sacca di LDPE posta in una sacca di alluminio e in un fusto di 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 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Flecainide DOC Generici è disponibile in compresse contenenti 100 mg di flecainide. Le compresse sono bianche, rotonde, con una linea di frattura.

Gli eccipienti sono i seguenti: cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica, amido pregelatinizzato, olio vegetale idrogenato, magnesio stearato (E572).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di olio vegetale idrogenato che è conforme alla monografia presente in *British Pharmacopoeia* (Farmacopea Britannica).

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 Almarytm.

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.

**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**

Flecainide DOC Generici è confezionato in blister trasparente di PVC/PVDC/Alluminio. 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 nessuna condizione particolare di conservazione

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Flecainide DOC Generici è utilizzato nel:

• Trattamento della tachicardia nodale reciprocante atrioventricolare; aritmie associate a sindrome di Wolff-Parkinson-White e condizioni simili con vie di conduzione accessorie, quando altri trattamenti sono risultati inefficaci.

• Trattamento della aritmia ventricolare parossistica sintomatica grave e potenzialmente fatale che non ha risposto ad altre forme di terapia o nel caso in cui altri trattamenti non siano stati tollerati.

• Trattamento delle aritmie atriali parossistiche (fibrillazione atriale, flutter atriale e tachicardia atriale) in pazienti con sintomi invalidanti dopo conversione, posto che vi sia una effettiva necessità di trattamento sulla base della gravità dei sintomi clinici e qualora altri trattamenti siano risultati inefficaci. A causa dell’aumento del rischio di effetti pro-aritmici è necessario escludere cardiopatie strutturali e/o una compromissione della funzione ventricolare sinistra.

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

**Farmacologia clinica**

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

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.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 24 volontari sani maschi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 12 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 72 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 Cmaxe AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati negli studi e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Durante lo studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FLECAINIDE** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 102.49 | 98.37-106.78 |
| **AUC0-∞** | 102.62 | 98.44-106.99 |
| **Cmax** | 102.15 | 95.64-109.10 |

*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.

**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 Flecainide DOC Generici 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 Flecainide DOC Generici.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Uso durante l’allattamento  Problemi cardiaci (proaritmia, aumento degli intervalli PR e QRS, blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado, arresto cardiaco, arresto cardiaco congestizio, infarto miocardico, arresto sinusale, smascheramento di sindrome di Brugada preesistente)  Uso in pazienti con insufficienza epatica e renale  Interazioni con altri farmaci, in particolare con farmaci antiaritmici di classi I e farmaci inibitori e induttori di isoenzimi di CYP2D6  Sovradosaggio per interazione con altri farmaci |
| Rischi importanti potenziali | Uso durante la gravidanza |
| Informazioni mancanti | Uso in bambini di età inferiore di 12 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 Flecainide DOC Generici sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Flecainide DOC Generici 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 Flecainide DOC Generici è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Flecainide DOC Generici e il medicinale di riferimento Almarytm 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>).