

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DUTASTERIDE SAGAEM**

**(dutasteride)**

**Sagaem For Life di Stefano Ceccarelli e C.** **S.A.S.**

**Numero di AIC: 045063**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Dutasteride Sagaem è un medicinale contenente il principio attivo dutasteride ed è disponibile come capsule molli contenenti 0,5 mg di principio attivo.

Dutasteride Sagaem è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Avodart già autorizzato in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento con la Svezia come stato di riferimento (<http://www.lakemedelsverket.se/>). 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 Avodart.

Dutasteride Sagaem si usa per il trattamento di soggetti di sesso maschile con prostata ingrossata (iperplasia prostatica benigna) - un aumento di tipo non maligno del volume della prostata – e per ridurre il rischio di ritenzione urinaria acuta e dell’intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell’iperplasia prostatica benigna.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO Dutasteride Sagaem?**

Dutasteride Sagaem può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose giornaliera raccomandata è di una capsula al giorno.

I pazienti con gravi problemi al fegato, le donne, i bambini e gli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) non devono assumere questo medicinale.

Le capsule possono essere assunte con un po’ d’acqua, indipendentemente dai pasti. Le capsule non devono essere masticate o frantumate poiché il contatto con il contenuto della capsula può provocare un’irritazione della mucosa orofaringea.

**3) COME FUNZIONA Dutasteride Sagaem?**

Dutasteride Sagaem, il cui codice ATC è G04CB02 contiene il principio attivo dutasteride che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima testosterone-5-alfa-reduttasi. Questo enzima è necessario per la sintesi del diidrotestosterone a partire dal testosterone nell’organismo; il blocco della sintesi del diidrotestosterone ha un effetto positivo sull’ingrossamento della prostata e sui problemi urinari connessi a questo.

**4) COME È STATO STUDIATO Dutasteride Sagaem?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Dutasteride Sagaem?**

Dutasteride Sagaem 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’ Dutasteride Sagaem E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 9-11 ottobre 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Avodart, i benefici di Dutasteride Sagaem 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 Dutasteride Sagaem?**

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 Dutasteride Sagaem.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Dutasteride Sagaem**

Il 28/03/2018 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Dutasteride Sagaem.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Dutasteride Sagaem 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 19.10.2017

**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 Sagaem For Life l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Dutasteride Sagaem il 28/03/2018.

Dutasteride Sagaem può essere ottenuto solo su 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.

Dutasteride Sagaem è un medicinale contenente un principio attivo dutasteride noto e presente nel medicinale di riferimento Avodart autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Dutasteride Sagaem, il cui codice ATC è G04CB02 contiene il principio attivo dutasteride che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima testosterone-5-alfa-reduttasi. Questo enzima è necessario per la sintesi del diidrotestosterone a partire dal testosterone nell’organismo; il blocco della sintesi del diidrotestosterone ha un effetto positivo sull’ingrossamento della prostata e sui problemi urinari connessi a questo.

Dutasteride Sagaem è utilizzato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell’iperplasia prostatica benigna (IPB) e per la riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e dell’intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell’iperplasia prostatica benigna.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Dutasteride Sagaem e quelli del medicinale di riferimento Avodart autorizzato in Italia.

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 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 Dutasteride Sagaem 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 Dutasteride sale sodico**

Nome chimico17β-N-[2,5-Bis (trifluoromethyl) phenyl] Carbamoyl-4-aza-5α–androst-1-en-3-one

Struttura:



Formula molecolare: C27H30F6N2O2

Peso molecolare: 528.53 g/mol

CAS: [164656-23-9]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in metanolo

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea.

Uno dei produttori 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 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. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. 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 poly-bag chiara contenuta in una seconda sacca scura a loro volta poste in una sacca in triplo laminato ed, infine, in un contenitore 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 48 mesi.

Al secondo produttore di principio attivo, il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato 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 sacche in triplo laminato poste in contenitori di polietilene; il un periodo di retest è stabilito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Dutasteride Sagaem è disponibile come capsule molli contenenti 0,5 mg di dutasteride.

Gli eccipienti sono: Glicerol monocaprilocaprato Tipo I, Butilidrissitoluene (E-321), Gelatina, Glicerolo, Titanio Diossido (E-171), Ferro ossido giallo (E-172), Trigliceridi a catena media, Lecitina di soia (E-322).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione della lecitina di soia e del ferro ossido giallo per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

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 qualitativo rispetto al medicinale di riferimento Avodart; 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 il 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**

Dutasteride Sagaem è confezionato in blister PVC/PVDC.

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 3 anni con conservazione a temperatura non superiore a 30°C, al riparo dall’umidità.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Dutasteride Sagaem è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Dutasteride Sagaem dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Dutasteride Sagaem è utilizzato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell’iperplasia prostatica benigna (IPB) e per la riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e dell’intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell’iperplasia prostatica benigna.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di dutasteride è ben conosciuta. Dutasteride Sagaem contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Avodart autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Dutasteride Sagaem contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Avodart autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che hao confrontato i profili farmacocinetici di Dutasteride Sagaem e quelli del medicinale di riferimento Avodart, in condizioni di digiuno.

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, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, 2 sequenze, crossover condotto in 24 volontari sani. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 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 di dutasteride sono stati determinati mediante un metodo analitico LC/MS/MS opportunamente convalidato.

Per dutasteride sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-72, 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 AUC0-72,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio di bioequivalenza. 23 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio si sono manifestati 2 eventi avversi correlati al trattamento in 2 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati sonnolenza e mal di testa.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dutasteride** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 40238.75 | 41911.56 | 96.01 | 92.86 – 99.26 |
| **Cmax** | 2487.03 | 2413.35 | 103.05 | 95.95 – 110.68 |

*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)**

È 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 Dutasteride Sagaem.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Diminuzione della libido, impotenza, problemi di eiaculazione, anche dopo l’interruzione del trattamento, aumento e rammollimento della mammella  Reazioni allergiche, compreso rash cutaneo, prurito, orticaria, edema localizzato e angioedema  Insufficienza cardiaca  Depressione |
| Rischi importanti potenziali | Problemi cardiovascolari  Cancro della mammella maschile  Cancro della prostata di grado elevato  Interferenza nella formazione di genitali maschili esterni nel feto |
| Informazioni mancanti | Uso in pazienti con insufficienza epatica grave  Uso in pazienti con condizioni mediche instabili, come recente infarto del miocardio, impianto di bypass coronarici, angina instabile, aritmie cardiache, insufficienza cardiaca congestizia o ictus cerebrovascolare, cancro, diabete incontrollato, malattia da ulcera peptica |

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 Dutasteride Sagaem sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Gli studi di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Dutasteride Sagaem e il medicinale di riferimento Avodart 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>).