

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE**

Acido zoledronico

4 mg/100 ml soluzione per infusione

**Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.**

**Numero di AIC: 048165**



**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE E A COSA SERVE?**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE 4 mg/100 ml soluzione per infusione è un medicinale contenente il principio attivo acido zoledronico.

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è indicato per:

* prevenzione di eventi correlati all’apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all’osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso.
* trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE?**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è un medicinale soggetto a regime di fornitura RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo, internista, ortopedico, urologo e radioterapista.

Per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso, la dose raccomandata nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso è di 4 mg di acido zoledronico ogni 3 o 4 settimane.

Per il trattamento della TIH, la dose raccomandata nell'ipercalcemia è di una dose singola di 4 mg di acido zoledronico.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE, sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home).

**3) COME FUNZIONA ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE?**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE, il cui codice ATC è M05BA08, contiene il principio attivo acido zoledronico. L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bifosfonati e agisce principalmente a livello osseo. È un inibitore dell'assorbimento osseo osteoclastico. L'azione selettiva dei bifosfonati sul tessuto osseo è dovuta alla loro elevata affinità per l'osso mineralizzato ma non si conosce ancora l'esatto meccanismo molecolare che determina l'inibizione dell'attività osteoclastica. Oltre ad essere un potente inibitore del riassorbimento osseo, l’acido zoledronico possiede anche diverse proprietà antitumorali che potrebbero contribuire alla sua efficacia globale nel trattamento delle metastasi ossee.

**4) COME È STATO STUDIATO ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE?**

Poiché ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione per infusione con la stessa composizione del medicinale di riferimento Zometa, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE?**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 7, 8, 9 e 10 Settembre 2021 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE 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 Cnn.

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

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 ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE**

Il 21 febbraio 2022 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 31/07/2022.



**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 Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE, il 21 febbraio 2022.

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è un ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è un medicinale soggetto a regime di fornitura RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo, internista, ortopedico, urologo e radioterapista.

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE, il cui codice ATC è M05BA08, contiene il principio attivo acido zoledronico. L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bifosfonati e agisce principalmente a livello osseo. È un inibitore dell'assorbimento osseo osteoclastico. L'azione selettiva dei bifosfonati sul tessuto osseo è dovuta alla loro elevata affinità per l'osso mineralizzato ma non si conosce ancora l'esatto meccanismo molecolare che determina l'inibizione dell'attività osteoclastica. Oltre ad essere un potente inibitore del riassorbimento osseo, l’acido zoledronico possiede anche diverse proprietà antitumorali che potrebbero contribuire alla sua efficacia globale nel trattamento delle metastasi ossee.

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è indicato per:

* prevenzione di eventi correlati all’apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all’osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso.
* trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

Poichè ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zometa è autorizzato da oltre 10 anni; poiché ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è somministrato come soluzione per infusione nella stessa composizione del medicinale di rifermento, 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 line 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. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE 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.a PRINCIPIO ATTIVO**

Nome chimico:[1-Hydroxy-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethane-1,1-diyl]bis(phosphonic acid) monohydrate.

Struttura:



Formula molecolare: C5H10N2O7P2 . H2O

Peso molecolare: 290.10 g/mol

CAS: 165800-06-06

Aspetto: polvere cristallina bianca

Solubilità: poco solubile in acqua, praticamente insolubile in etanolo anidro e in eptano.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea; il produttore 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 doppia busta in polietilene.

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**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è disponibile come soluzione per infusione nel dosaggio di 4 mg/100 ml.

Gli eccipienti utilizzati nella formulazione sono acido zoledronico, mannitolo, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie 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.

**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.

**Contenitore**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è disponibile in sacca PVC free di poliolefine provvista di due tubetti in plastica chiusi con tappo di elastomero perforabile, sigillato con capsula in alluminio munita di linguetta a strappo. 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 ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è indicato per la prevenzione di eventi correlati all’apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all’osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso, e per il trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

**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/home>)

**Tossicologia**

La tossicologia dell’acido zoledronico è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica dell’acido zoledronico è ben conosciuta, pertanto non sono richiesti ulteriori studi.

**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 ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE sono ben conosciuti; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE ha la stessa composizione del medicinale di riferimento ed è somministrato come soluzione per infusione.

**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 ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Compromissione della funzionalità renale/disfunzione * Osteonecrosi della mascella * Reazione di fase acuta * Ipocalcemia * Fibrillazione atriale * Anafilassi * Patologia polmonare interstiziale * Interazioni con farmaci anti-angiogenici che provocano osteonecrosi della mascella |
| Rischi importanti potenziali | * Fratture atipiche del femore * Aritmia cardiaca * Eventi avversi cerebrovascolari * Glomerulosclerosi focale segmentale * Compromissione della guarigione delle fratture * Errori terapeutici * Teratogenicità * Potenziali interazioni cono farmaci nefrotossici |
| Informazioni mancanti | * Uso in etnie diverse dalla caucasica * Fertilità, gravidanza e allattamento * Pazienti con compromissione renale grave * Pazienti con insufficienza epatica |

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, sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio, quali una “patient reminder card” per i pazienti.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

**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 ACIDO ZOLEDRONICO GALENICA SENESE 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>/home).