

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO VI.REL**

(Alendronato e Colecalciferolo)

**Vi.Rel Pharma**

**Numero di AIC: 044517**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Alendronato e Colecalciferolo VI.REL i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Alendronato e Colecalciferolo VI.REL e a cosa serve?**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è un medicinale contenente i principi attivi alendronato e colecalciferolo e ed è autorizzato come compresse contenenti 70 mg di alendronato e 5600 UI di colecalciferolo.

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Fosavance, già autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Fosavance può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA)

(<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL si usa per il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale in donne a rischio di insufficienza di vitamina D. Alendronato e Colecalciferolo VI.REL riduce il rischio di fratture vertebrali e dell’anca.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Alendronato e Colecalciferolo VI.REL?**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL può essere preso solo dietro prescrizione medica (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata è di una compressa una volta a settimana.

Il medicinale non è adatto per pazienti che soffrono di patologie dell’esofago e per soggetti che non possono stare in piedi o seduti per almeno 30 minuti e per soggetti affetti da ipocalcemia.

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL deve essere assunto solo con acqua di rubinetto (non acqua minerale) almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale (inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine) della giornata. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti ed alcuni medicinali riducano l'assorbimento di alendronato.

**3) COME FUNZIONA Alendronato e Colecalciferolo VI.REL?**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL, il cui codice ATC è M05BB03, contiene i principi attivi alendronato e colecalciferolo, farmaci usati per il trattamento delle malattie dell'osso.

Alendronato sodico appartiene alla classe dei bisfosfonati che agiscono come inibitori specifici del riassorbimento osseo operato da specifiche cellule dell’osso chiamate osteoclasti.

Colecalciferolo (vitamina D3) favorisce l’assorbimento intestinale di calcio e la sua fissazione sulle ossa, aumentandone la densità e la resistenza. La vitamina D è importante anche per altri organi, come polmoni, cuore, muscoli.

**4) COME È STATO STUDIATO Alendronato e Colecalciferolo VI.REL**

Poiché Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Fosavance. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Alendronato e Colecalciferolo VI.REL?**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è un medicinale generico ed è equivalente al medicinale di riferimento Fosavance; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Alendronato e Colecalciferolo VI.REL E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 5-7 dicembre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Fosavance, i benefici di Alendronato e Colecalciferolo VI.REL 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 con nota 79; la nota definisce per quali pazienti il medicinale è rimborsato dal SSN).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Alendronato e Colecalciferolo VI.REL** **?**

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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Alendronato e Colecalciferolo VI.REL**

Il 5 giugno 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Alendronato e Colecalciferolo VI.REL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni che riguardano il trattamento con Alendronato e Colecalciferolo VI.REL, 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 21.01.2017.

**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 VI.REL Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Alendronato e Colecalciferolo VI.REL il 5 giugno 2017.

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è un medicinale che 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.

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è un medicinale generico contenente i principi attivi Alendronato e Colecalciferolo, presenti nel medicinale di riferimento Fosavance, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL, il cui codice ATC è M05BB03, contiene i principi attivi Alendronato e Colecalciferolo che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica dei farmaci usati per il trattamento delle malattie dell'osso.

Alendronato sodico è un bisfosfonato che agisce come un inibitore specifico del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetto diretto sulla formazione dell’osso.

Colecalciferolo (vitamina D3) aumenta l’assorbimento sia del calcio che del fosfato a livello intestinale e regola il calcio sierico, l’escrezione renale del calcio e del fosfato, la formazione dell’osso ed il riassorbimento osseo.

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è indicato per il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale in donne a rischio di insufficienza di vitamina D e per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell’anca.

Poiché Alendronato e Colecalciferolo VI.REL contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Fosavance 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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL e quelli del medicinale di riferimento Fosavance 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 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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL contiene principi attivi noti presenti 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.1a PRINCIPIO ATTIVO ALENDRONATO**

Nome chimico: sodium [4-ammino-1-idrossi-1-(idrossi-oxido-phosphoril)- butil]phosphonic acid trihydrate

Struttura:

****

Formula molecolare: C4H12NaNO7P2 · 3 H2O

Peso molecolare: 325.12 g/mol

CAS: [121268-17-5]

Aspetto: Polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: solubile in acqua, poco solubile in metanolo, insolubile in cloruro di metilene.

Polimorfismo: alendronato non mostra polimorfismo.

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

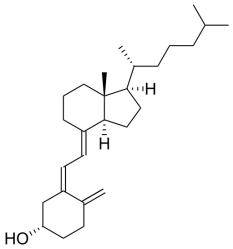
Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento è una doppia sacca di polietilene posta in fusto di polietilene; iIl periodo di re-test è stabilito in 60 mesi.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO COLECALCIFEROLO**

Nome chimico: (5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol

Struttura:



Formula molecolare: C27H44O

Peso molecolare: 384.6 g/mol

CAS: [67-97-0]

Aspetto: granulato di colorazione bianco o bianco-giallognolo

Solubilità: Insolubile in acqua

Polimorfismo: colecalciferolo non mostra polimorfismo

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento è un fusto in alluminio posto in scatola di cartone; il periodo di retest è stabilito in 60 mesi con conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è disponibile in compresse contenenti 70 mg di alendronato e 5600 UI di colecalciferolo.

Gli eccipienti sono i seguenti: α-tocoferolo, Cellulosa microcristallina, Lattosio monoidrato, Trigliceridi a catena media, Amido pregelatinizzato, Polivinilpirrolidone, Croscarmellosa sodica, Saccarosio, Biossido di silice, Magnesio stearato, Amido di mais modificato, Magnesio alluminio silicato, Sodio ascorbato.

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

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 equivalente al medicinale di riferimento Fosavance, autorizzato in Italia.

Sono stati forniti dati comparativi relativi 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 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**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è confezionato in blister di 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.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Alendronato e Colecalciferolo VI.REL contiene principi attivi noti, presenti nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Fosavance è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Alendronato e Colecalciferolo VI.REL si usa per il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale in donne a rischio di insufficienza di vitamina D. Alendronato e Colecalciferolo VI.REL riduce il rischio di fratture vertebrali e dell’anca.

**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 Alendronato e Colecalciferolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di Alendronato e Colecalciferolo è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Alendronato e Colecalciferolo VI.REL contiene due principi attivi noti già usati per il trattamento delle malattie dell'osso, presenti nel medicinale di riferimento Fosavance, 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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL e quelli del medicinale di riferimento Fosavance autorizzato in Italia.

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, replicato a 4-periodi, 2 sequenze (TRTR E RTRT) e 4 trattamenti ( (2T e 2 R), crossover condotto su 90 volontari sani di sesso maschile, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 14 giorni è stato previsto tra le somministrazioni.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specifici tempi dopo la somministrazione, fino a 72 ore sia per per alendronato che per colecalciferolo. 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 Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

90 volontari sani sono stati arruolati nello studio e sono stati trattati con almeno 1 dose. 84 soggetti hanno completato lo studio (6 drop-out). I soggetti inclusi nell’analisi statistica (PP set, che completavano almeno 2 periodi di studio) erano 88 per l’alendronato e 23 per il colecalciferolo (venivano raccolti campioni plasmatici per l’analisi di colecalciferolo dai primi 24 soggetti che completavano i primi due periodi).

*Sicurezza*

Nel corso dello studio venivano manifestati 63 eventi avversi giudicati correlati con le formulazioni in studio. Gli AEs più comuni erano mal di schiena, mal di testa e diarrea.

Non sono stati rilevati eventi avversi gravi direttamente correlati con le formulazioni in studio.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ALENDRONATO** | | | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** | |
| **AUC0-t** | 112.33% | | 102.70%-122.86% | |
| **Cmax** | 107.52% | | 97.67% - 118.37% | |
| **COLECALCIFEROLO** | | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** | |
| **AUC0-t** | 101.37% | 94.64% - 108.58% | |
| **Cmax** | 104.63% | 96.88% - 113.00% | |

*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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL 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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Osteonecrosi della mandibola/mascella (alendronato)  Aumento del metabolismo della vitamina D in pazienti affetti da sarcoidosi (colecalciferolo)  Disordini gastrointestinali, in particolare gastrite, esofagite e ulcerazioni dell'esofago e gastroduodenali (alendronato) |
| Rischi importanti potenziali | Fratture atipiche del femore (alendronato)  Ipocalcemia e ipofosfatemia (da sovradosaggio di alendronato)  Riduzione dell’effetto a seguito dell’uso concomitante di orlistat, resine a scambio ionico, lassativi o oli minerali, anticonvulsivanti, cimetidina e tiazidi (colecalciferolo) |
| Informazioni mancanti | Uso in pazienti con grave insufficienza renale (VFG <35 ml/min) Uso in gravidanza Uso durante l'allattamento  Uso nella popolazione pediatrica (<18 anni di età) |

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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Alendronato e Colecalciferolo VI.REL 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 Alendronato e Colecalciferolo VI.REL è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza dimostra che Alendronato e Colecalciferolo VI.REL e il medicinale di riferimento Fosavance autorizzato in Italia 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>).