

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**QUALIDOFTA**

(Brimonidina tartrato)

**SOOFT Italia**

**Numero di AIC: 043832**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Qualidofta è un medicinale contenente il principio attivo brimonidina tartrato ed è autorizzato come collirio (soluzione oftalmica) contenente il principio attivo alla concentrazione di 2 mg/ml di brimonidina tartrato.

Qualidofta è un medicinale generico, cioè analogo ad un medicinale di riferimento già autorizzato in Italia, Alphagan.

Qualidofta è utilizzato, da solo o in associazione ad altri colliri, per la riduzione della pressione all’interno dell’occhio nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto (una malattia oculare, caratterizzata dalla presenza di un danno cronico e progressivo del [nervo ottico](https://it.wikipedia.org/wiki/Nervo_ottico)) e da ipertensione oculare (elevata pressione dell’occhio).

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

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

Per gli adulti la dose raccomandata è una goccia due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore, nell’occhio(i) affetto(i).

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 2 anni e non è raccomandato nei bambini di età compresa tra 2 e17 anni per mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età.

**3) COME FUNZIONA Qualidofta ?**

Qualidofta, il cui codice ATC è S01EA05, contiene il principio attivo brimonidina tartrato che agisce su particolari recettori (denominati alfa-2 adrenergici), riducendo la pressione all'interno dell’occhio.

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

Poiché Qualidofta è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare uno studio clinico che ha confrontato Qualidofta con il medicinale di riferimento Alphagansomministrati a pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto ed ipertensione oculare; lo studio ha confermato che i due medicinali hanno la stessa capacità di ridurre la pressione intraoculare.

Inoltre, la composizione qualitativa in principio attivo ed eccipienti di Qualidofta è la stessa di quella del medicinale di riferimento, ad eccezione della presenza in quest’ultimo del conservante benzalconio cloruro.

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

Qualidofta è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinali di riferimento; pertanto, i benefici e i rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Qualidofta E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 febbraio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Qualidofta, come nel caso del medicinale di riferimento Alphagan, sono superiori ai rischi individuati. La CTS, inoltre, ha 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 Qualidofta?**

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 Qualidofta.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Qualidofta**

L’11 gennaio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Qualidofta.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Qualidofta 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 12.05.2016

**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 Sooft Italia l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per Qualidofta l’11 gennaio 2017.

Qualidofta 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 .

Qualidofta è un medicinale contenente brimonidina tartrato che è un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Alphagan, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Qualidofta, il cui codice ATC è S01EA05, contiene il principio attivo brimonidina tartrato, agonista dei recettori alfa-2 adrenergici essa, che agisce riducendo la pressione all'interno dell’occhio con effetti minimi sui parametri cardiovascolari o polmonari.

Qualidofta è indicato, da solo o in associazione ad altri colliri, per ridurre la pressione all'interno dell’occhio in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare.

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

La richiesta di AIC è supportata da uno studio clinico che ha confrontato l’efficacia nel ridurre la pressione endooculare del medicinale test Qualidofta e quelli del medicinale di riferimento Alphagan.

Lo studio clinico 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.

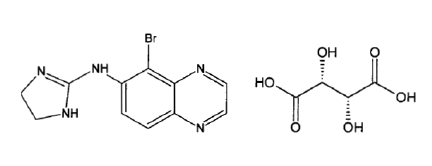
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Qualidofta contiene principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO: BRIMONIDINA TARTRATO**

Nome chimico: 5-Bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-6-quinoxaline tartrate or 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ylamino) quinoxaline tartrate.

Struttura:



Formula molecolare: C15H16BrN5O6

Peso molecolare: 442.23g/mol

CAS: 70359-46-5

Aspetto: polvere è bianca o leggermente giallina o marrone.

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

Polimorfismo: brimonidina tartrato non presenta polimorfismo.

Il principio attivo Brimonidina tartrato 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 degli 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 di polietilene confezionato all’interno di un fustino anch’esso di 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 3 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Qualidofta è disponibile come collirio soluzione contenente brimonidina tartrato alla concentrazione di 2 mg/ml.

Gli eccipienti sono: polivinilalcool, sodio cloruro, sodio citrato, acido citrico monoidrato, acido cloridrico o idrossido di sodio, 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 Alphagan. 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 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**

Qualidofta è confezionato in contenitori monodose di polietilene a bassa densità chiusi in bustine sigillate 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. Dopo l’apertura della busta di alluminio, il medicinale deve essere utilizzato entro 3 mesi.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Qualidofta è indicato, da solo o in associazione ad altri colliri, per ridurre la pressione all'interno dell’occhio in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare.

**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 brimonidina è ben conosciuta; non sono stati presentati nuovi dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica della brimonidina è ben conosciuta e, pertanto, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Qualidofta contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Alphagan autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio clinico di farmacodinamica**

È stato condotto uno studio clinico di farmacodinamica con l’obiettivo di dimostrare la sovrapponibilità tra Qualidofta (brimonidina 2 mg/ml, collirio monodose senza conservante) e il medicinale di riferimento Alphagan(collirio formulato come soluzione multidose contenente il conservante benzalconio cloruro) con riferimento alla riduzione della pressione intraoculare. Lo studio è stato condotto su 16 pazienti di età compresa tra i 18 e i 70 anni affetti da glaucoma ad angolo aperto ed ipertensione intraoculare.

Ai pazienti è stata somministrata un’unica una goccia di uno dei due colliri nel sacco congiuntivale; a distanza di 14 giorni veniva somministrato l’altro collirio. L’istillazione veniva effettuata dal medico.

La registrazione della curva tonometrica è stata effettuata nelle 12 ore successive alla somministrazione in accordo alla durata d’azione nota del medicinale (misurazioni a 1, 2, 4, 7, 9, e 12 ore).

Risultati

16 pazienti sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non sono state segnalate reazioni avverse. Tuttavia, lo studio non era appropriato ai fini della valutazione della scurezza in quanto ha valutato un’unica somministrazione di medicinale e il periodo di osservazione era limitato alle 12 ore successive.

*Parametri farmacodinamici*.

I risultati dello studio clinico hanno mostrato che entrambi i trattamenti determinavano una progressiva riduzione della pressione endoculare; le differenze di pressione intraoculare tra i gruppi non erano significative ad eccezione dei valori a un’ora in cui la riduzione della pressione era maggiore per il braccio con Qualidofta.

*Conclusioni sullo studio*.

I risultati dello studio di farmacodinamica mostrano che il medicinale test e il medicinale di riferimento sono sovrapponibili nel determinare la diminuzione della pressione endooculare.

**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 bromonidina 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 Qualidofta.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti  Alta incidenza di sonnolenza nei bambini  Sintomi a livello del sistema nervoso centrale nei bambini  Interazione con farmaci antidepressivi  Influenza sulla capacità di guidare o sull’uso di macchinari. |
| Rischi importanti potenziali | Ingestione accidentale  Malattia di Burger  Problemi cerebrovascolari  Sindrome di Raynaud  Ipotensione ortostatica  Malattie cardiovascolari  Interazioni con i depressivi del SNC (alcool, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici)  Interazione con farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti (es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina)  Interazione con antiipertensivi e/o glicosidi cardioattivi  Interazione con gli adrenergici agonisti o antagonisti |
| Informazioni mancanti | Gravidanza ed allattamento  Utilizzo superiore ad un anno  Uso off label  Adolescenti 12-17 anni  Pazienti con problemi al fegato o ai reni  Pazienti immunocompromessi |

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 Qualidofta sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Qualidofta 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 Qualidofta 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>).