

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**MEDEOROS**

(Risedronato sodico)

**Fenix Pharma**

**Numero di AIC: 040044**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Medeoros è un medicinale contenente il principio attivo risedronato sodico ed è autorizzato come compresse rivestite con film contenenti 35 mg o 75 mg di principio attivo.

Medeoros è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Actonel, autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento con la Svezia come stato di riferimento (<https://lakemedelsverket.se/english>). 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 Actonel.

Medeoros 35 mg è utilizzato per:

* il trattamento dell’osteoporosi nelle donne in postmenopausa, anche in caso di osteoporosi grave e riduzione del rischio di fratture delle vertebre e dell’anca;
* il trattamento dell’osteoporosi negli uomini ad alto rischio di fratture.

Medeoros 75 mg è utilizzato per:

* il trattamento dell’osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture.

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

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

La dose raccomandata per le compresse da 35 mg negli adulti è di una compressa ogni 7 giorni.

La compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni settimana.

La dose raccomandata per le compresse da 75 mg negli adulti è di una compressa per due giorni consecutivi al mese. La prima compressa deve essere assunta nello stesso giorno ogni mese, seguita dalla seconda compressa il giorno successivo.

La compressa deve essere assunta prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, altro medicinale o bevanda del giorno (ad eccezione dell’acqua di rubinetto).

**3) COME FUNZIONA Medeoros?**

Medeoros, il cui codice ATC è M05BA07, contiene il principio attivo risedronato sodico appartenente ad un gruppo di medicinali denominati bisfosfonati, che vengono utilizzati per curare le malattie delle ossa. Il risedronato agisce direttamente sulle ossa, rafforzandole e riducendo, quindi, il rischio di fratture.

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

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

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

Medeoros 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’ MedeorosE’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Actonel, i benefici di Medeoros 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 Servizio Sanitario Nazionale).

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

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 Medeoros.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Medeoros**

Tra il 2011 e il 2016 AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di Medeoros.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Medeorossi 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 04.11.2015.

**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 Fenix Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale Medeorostra il 2011 e il 2016.

Medeoros 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.

Medeoros è un medicinale generico contenente il principio attivo risedronato sodico presente nel medicinale di riferimento Actonel, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Medeoros, il cui codice ATC è M05BA07, contiene il principio attivo risedronato sodico, un piridinilbisfosfonato che si fissa all’idrossiapatite dell’osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l’attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Medeoros 35 mg è utilizzato per:

* il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali; il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell’anca;
* il trattamento dell’osteoporosi negli uomini ad alto rischio di fratture.

Medeoros 75 mg è utilizzato per:

* il trattamento dell’osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture.

Poiché Medeoros contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Actonel 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 Medeoros e quelli del medicinale di riferimento Actonel. 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.

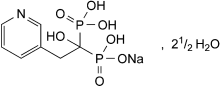
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Medeoros contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO RISEDRONATO SODICO**

Nome chimico: Sodium hydrogen [1-hydroxy-1-phosphono-2-(pyridin-3-yl)ethyl]phosphonate hemipentahydrate.

Struttura:



Formula molecolare:C7H10NNaO7P22,5 H2O

Peso molecolare:350.1 g/mol

# CAS: [329003-65-8]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in metanolo, solubile nelle soluzioni diluite degli idrossidi alcalini e acidi minerali.

Il principio attivo risedronato sodico 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 nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati 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 due buste di polietilene trasparente poste all’interno di una busta di polietilene non trasparente (fustino). 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**

Medeoros è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 35 mg e 75 mg di risedronato sodico.

Le compresse da 35 mg sono rotonde biconvesse, di colore arancio pallido di diametro 9 mm.

Le compresse da 75 mg sono rotonde biconvesse, di colore rosa pallido di 11.5 mm di diametro con impresso “75” su un lato.

Per le compresse da 35 mg gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo*: Cellulosa microcristallina, crospovidone, magnesio stearato, lattosio monoidrato,

*Rivestimento*: ferro ossido rosso, ferro ossido giallo, silice colloidale anidra, titanio diossido, macrogol 400, macrogol 8000, ipromellosa, idrossipropilcellulosa.

Per le compresse da 75 mg gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo*: Cellulosa microcristallina, crospovidone, magnesio stearato, lattosio monoidrato,

*Rivestimento*: ferro ossido rosso, silice colloidale anidra, titanio diossido, macrogol 400, macrogol 8000, ipromellosa, idrossipropilcellulosa.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del sistema colorante (ossido di ferro) le cui specifiche sono state opportunamente definite dal produttore.

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 bioequivalente al medicinale di riferimento Actonel.

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**

Medeoros è confezionato in blister opaco 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 3 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 Medeoros è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Medeoros dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Medeoros 35 mg è utilizzato per:

* il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali; il trattamento dell’osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell’anca;
* il trattamento dell’osteoporosi negli uomini ad alto rischio di fratture.

Medeoros 75 mg è utilizzato per:

* il trattamento dell’osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture.

**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 del risedronato sodicoè ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di risedronato sodico è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Medeoros contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Actonel 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 Medeoros e quelli del medicinale di riferimento Actonel nel dosaggio da 35 mg.

Per il dosaggio da 75 mg, la cui domanda di AIC è stata presentata successivamente all’autorizzazione del dosaggio da 35 mg, è stato possibile concedere l’esenzione dallo studio di bioequivalenza poiché vengono rispettati tutti i requisiti della linea guida in materia.

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 102 volontari sani con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 28 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 18 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.

Risultati

102 volontari sani sono stati arruolati negli studi, 99 volontari sani hanno completato la fase clinica e96 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.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Risedronato sodico** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 18114.6 | 19097.6 | 0.95 | 84.15-107.14 |
| **Cmax** | 6663.88 | 7031.00 | 0.948 | 83.81-107.33 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità 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 Medeoros 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 Medeoros.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Osteonecrosi della mascella e della mandibola  Uso in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min)  Uso in pazienti con ipocalcemia  Reazioni gastrointestinali (esofagite, gastrite, ulcera esofagea e ulcera gastroduodenale)  Reazione di fase acuta  Fratture atipiche del femore  Reazione di ipersensibilità  Reazioni di Steven-Jhonson, Necrolisi Epidermica Tossica, Vasculite Leucocitoclastica |
| Rischi importanti potenziali | Eventi avversi oculari (irite, uveite)  Gravi patologie epatiche |
| Informazioni mancanti | Uso in gravidanza e in allattamento  Uso nei bambini e negli adolescenti e adolescenti al di sotto di 18 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 Medeoros sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Medeoros 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 Medeoros 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 Medeoros e il medicinale di riferimento Actonel 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>).