

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DEPALGOS**

(Ossicodone/Paracetamolo)

**L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A**

**Numero di AIC: 035313**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

DEPALGOS è un medicinale contenente due principi attivi in associazione, l’ossicodone ed il paracetamolo, ed è disponibile in compresse rivestite con film ed in compresse effervescenti contenenti diverse combinazioni di dosaggio dei due principi attivi: 5mg/325mg, 10mg/325mg, 20mg/325mg.

Depalgos è una combinazione di due principi attivi ad azione antidolorifica, l’ossicodone e il paracetamolo. L’ossicodone appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati analgesici oppioidi. Il paracetamolo appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati analgesici-antipiretici.

Depalgos è usato, negli adulti, per il trattamento del dolore, da moderato a grave, in caso di:

* malattie che interessano muscoli, ossa e articolazioni quando il paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) usati da soli non sono efficaci;
* tumori (dolore di origine oncologica).

**2) COM’È PRESCRITTO/USATO DEPALGOS?**

DEPALGOS può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

La quantità di medicinale da utilizzare è stabilita dal medico in relazione al tipo di dolore da trattare ed allo stato del paziente.

Nei pazienti con più di 65 anni di età o con problemi al rene o al fegato, il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

La compressa rivestita con film deve essere assunta intera (non frantumata o masticata) con un po’ d’acqua.

La compressa effervescente deve essere sciolta in un bicchiere di acqua; la soluzione ottenuta deve essere assunta immediatamente.

**3) COME FUNZIONA DEPALGOS?**

DEPALGOS, il cui codice ATC è N02AJ17, è l’associazione di due principi attivi, l’ossicodone e il paracetamolo.

L’ossicodone è un agonista oppioide completo con azione simile alla morfina. Presenta affinità per i recettori k, µ e δ del cervello e del midollo spinale. L'effetto terapeutico è principalmente dovuto alle sue proprietà analgesiche, ansiolitiche e sedative.

Il paracetamolo ha notevole attività analgesica ed antipiretica con debole azione antinfiammatoria. Il paracetamolo è un debole inibitore della biosintesi delle prostaglandine. Esso presenta solo un leggero effetto sulle piastrine e nessun effetto sul tempo di sanguinamento o l'escrezione dell'acido urico.

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

DEPALGOS è un medicinale di "uso consolidato". Ciò significa che l'uso medicinale dei principi attivi di DEPALGOS è ben consolidato nell'Unione europea da almeno dieci anni, con efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza.

Per DEPALGOS compresse rivestite con film perciò sono stati presentati dati scientifici bibliografici a supporto degli aspetti clinici e non clinici.

Per DEPALGOS compresse effervescenti è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto a DEPALGOS compresse rivestite con film. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principi attivi nell’organismo.

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

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con DEPALGOS sono: confusione, sonnolenza, nausea e vomito.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con DEPALGOS si rimanda al foglio illustrativo.

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

La Commissione Unica del Farmaco (CUF) e la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) hanno concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di DEPALGOS sono superiori ai rischi individuati. La Commissioni hanno inoltre definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale.

Classificazione A: DEPALGOS 5mg/325mg 28 compresse rivestite con film, DEPALGOS 10mg/325mg 28 compresse rivestite con film, DEPALGOS 20mg/325mg 28 compresse rivestite con film.

Classificazione C: DEPALGOS 5mg/325mg 14 compresse rivestite con film, DEPALGOS 5mg/325mg 56 compresse rivestite con film, DEPALGOS 10mg/325mg 14 compresse rivestite con film, DEPALGOS 10mg/325mg 56 compresse rivestite con film, DEPALGOS 20mg/325mg 14 compresse rivestite con film, DEPALGOS 20mg/325mg 56 compresse rivestite con film.

Classificazione provvisoria Cnn: DEPALGOS 5mg/325mg 6 compresse effervescenti, DEPALGOS 5mg/325mg 14 compresse effervescenti, DEPALGOS 5mg/325mg 28 compresse effervescenti, DEPALGOS 10mg/325mg 6 compresse effervescenti, DEPALGOS 10mg/325mg 14 compresse effervescenti, DEPALGOS 10mg/325mg 28 compresse effervescenti, DEPALGOS 20mg/325mg 6 compresse effervescenti, DEPALGOS 20mg/325mg 14 compresse effervescenti, DEPALGOS 20mg/325mg 28 compresse effervescenti.

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

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 DEPALGOS.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DEPALGOS**

Il 23/12/2004 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di:

DEPALGOS 5mg/325mg 28 compresse rivestite con film, DEPALGOS 10mg/325mg 28 compresse rivestite con film, DEPALGOS 20mg/325mg 28 compresse rivestite con film.

Il 29/09/2005 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di:

DEPALGOS 5mg/325mg 14 compresse rivestite con film, DEPALGOS 5mg/325mg 56 compresse rivestite con film, DEPALGOS 10mg/325mg 14 compresse rivestite con film, DEPALGOS 10mg/325mg 56 compresse rivestite con film, DEPALGOS 20mg/325mg 14 compresse rivestite con film, DEPALGOS 20mg/325mg 56 compresse rivestite con film.

Il **16/10/2019** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di:

DEPALGOS 5mg/325mg 6 compresse effervescenti, DEPALGOS 5mg/325mg 14 compresse effervescenti, DEPALGOS 5mg/325mg 28 compresse effervescenti, DEPALGOS 10mg/325mg 6 compresse effervescenti, DEPALGOS 10mg/325mg 14 compresse effervescenti, DEPALGOS 10mg/325mg 28 compresse effervescenti, DEPALGOS 20mg/325mg 6 compresse effervescenti, DEPALGOS 20mg/325mg 14 compresse effervescenti, DEPALGOS 20mg/325mg 28 compresse effervescenti.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa per DEPALGOS compresse effervescenti segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con DEPALGOS 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 14/11/2019.

**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 in data **16.10.2019** a L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale DEPALGOS compresse effervescenti ( Determina n.188 del 16.10.2019, G.U. 260 del 06.11.2019).

DEPALGOS può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(a) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

DEPALGOS, il cui codice ATC è N02AJ17, è un medicinale contenente due principi attivi in associazione, l’ossicodone e il paracetamolo.

L’ossicodone è un agonista oppioide completo con azione simile alla morfina. Presenta affinità per i recettori k, µ e δ del cervello e del midollo spinale. L'effetto terapeutico è principalmente dovuto alle sue proprietà analgesiche, ansiolitiche e sedative.

Il paracetamolo ha notevole attività analgesica ed antipiretica con debole azione antinfiammatoria. Il paracetamolo è un debole inibitore della biosintesi delle prostaglandine. Esso presenta solo un leggero effetto sulle piastrine e nessun effetto sul tempo di sanguinamento o l'escrezione dell'acido urico.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test DEPALGOS 5mg/325mg compresse effervescenti e quelli del medicinale di riferimento DEPALGOS 5mg/325mg compresse rivestite con film, autorizzato in Italia.

Per i due dosaggi superiori (10mg/325mg e 20mg/325mg ) è stato ritenuto accettabile il Biowaiver.

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 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 la valutazione del Rischio ambientale ed 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 OSSICODONE CLORIDRATO**

Nome chimico: 4,5α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride

Struttura:

HCl

Formula molecolare: C18H21NO4·HCl

Peso molecolare: 351,8 g/mol

CAS: [124-90-3]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca, igroscopica.

Solubilità: facilmente solubile in acqua; moderatamente solubile in etanolo anidro; praticamente insolubile in toluene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea ed il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori (Macfarlan Smith Limited e Siegfried Ltd) il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest per l’ossicodone cloridrato prodotto da Siegfried Ltd è definito in 5 anni, quando confezionato in una doppia busta di polietilene posta in una scatola di cartone o in una scatola di polietilene con disseccante.

Il periodo di retest per l’ossicodone cloridrato prodotto da MacFarlan Smith Limited è definito in 5 anni,

quando confezionato in una busta di polietilene posta in un contenitore di alluminio o polietilene o polipropilene.

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO PARACETAMOLO**

Nome chimico:

Struttura:

******

Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.20 g/mol

CAS: [103-90-2]

Aspetto: Polvere cristallina da bianca a biancastra

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, facilmente solubile in alcool, leggermente solubile in cloruro di metilene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea ed il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest per il paracetamolo prodotto da SPECGX LLC è definito in 5 anni, quando confezionato in una busta di polipropilene o in un rivestimento di polietilene posto in una scatola di fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

DEPALGOS è disponibile in compresse effervescenti contenenti diverse combinazioni di dosaggio dei due principi attivi ossicodone e paracetamolo: 5mg/325mg, 10mg/325mg e 20mg/325mg.

Gli eccipienti sono: acido citrico, sodio bicarbonato, sorbitolo (E420), sodio carbonato, acesulfame potassico, aroma limone, simeticone (emulsione al 30%), polisorbato 20.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea ad eccezione del simeticone (emulsione al 30%), per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili conformi alla monografia della Farmacopea Americana – USP, e dell’aroma di limone per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo adeguate.

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 i diversi 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**

DEPALGOS compresse effervescenti è confezionato in strip Carta/PE/Al/Surlyn.

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 nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto DEPALGOS contiene due principi attivi noti.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di ossicodone e paracetamolo sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di ossicodone e paracetamolo.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

DEPALGOS è indicato per il:

- trattamento del dolore di origine degenerativa da moderato a grave in corso di malattie muscolo-osteoarticolari non controllato da (FANS)/paracetamolo utilizzati da soli.

- trattamento del dolore di origine oncologica da moderato a grave.

**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 ossicodone e paracetamolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ossicodone e paracetamolo è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto DEPALGOS contiene due principi attivi noti autorizzati in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza (No. 15CT0001) che ha confrontato i profili farmacocinetici di della nuova formulazione, DEPALGOS 5mg/325mg compresse effervescenti, rispetto alla formulazione “reference”, DEPALGOS 5mg/325mg compresse rivestite con film.

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 medicinali di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio inferiore 5mg/325mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza (No. 15CT0001) è uno studio comparativo randomizzato, a dose singola, 2-periodi, 2 stadi, cross-over, in cui sono stati trattati 38 volontari sani in condizioni di digiuno.

Un soddisfacente periodo di wash-out di almeno 7 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 14 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di ossicodone e paracetamolo sono stati determinati mediante un metodo analitico LC/MS/MS opportunamente convalidato.

Per ossicodone e paracetamolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC residuale.

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

38 volontari sani sono stati randomizzati nello studio e di questi, 36 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 9 eventi avversi correlati ai trattamenti in studio. In particolare, sono stati riscontrati: mal di testa, nausea, vomito. Non sono stati riportati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza (No. 15CT0001) è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Paracetamolo (325 mg)** | | | | | |
| **Studio di BE a digiuno (No. 15CT0001)** | | | | | |
| **Parametro** | **CV%** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **94.12% C.I.** |
| **AUC0-t** | 9.16% | 14340.91 | 14097.61 | 101.73% | 97.53% - 106.10% |
| **Cmax** | 32.58% | 6454.39 | 6075.46 | 106.24% | 91.77% - 122.98% |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ossicodone (5mg)** | | | | | |
| **Studio di BE a digiuno (No. 15CT0001)** | | | | | |
| **Parametro** | **CV%** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 7.21% | 52162.73 | 50535.77 | 103.22% | 99.85% - 106.70% |
| **Cmax** | 20.73% | 14491.42 | 14642.63 | 98.97% | 90.04% - 108.78% |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza No. 15CT0001 mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici AUC0-t e Cmax 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 principi attivi di DEPALGOS sono ben conosciuti.

**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 DEPALGOS.

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 DEPALGOS sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di DEPALGOS 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 DEPALGOS 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 DEPALGOS compresse effervescenti ed il medicinale di riferimento DEPALGOS compresse rivestite con film 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>).