

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**DISOX**

(Prednisone, compresse, 5 mg, 20 mg e 25 mg)

**Genetic S.p.A.**

**Numero di AIC: 049521**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per DISOX. Esso spiega come DISOX è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare DISOX.

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

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

DISOX è un medicinale contenente il principio attivo prednisone ed è disponibile come:

compresse contenenti 5 mg, 20 mg e 25 mg di principio attivo.

DISOX, nel dosaggio da 5 mg e 20 mg, è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Decortin, autorizzato nell’Unione Europea (Germania) da almeno 8 anni. DISOX può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

DISOX 25 mg è un “medicinale generico ibrido”. Questo significa che è simile al medicinale di riferimento contenente lo stesso principio attivo ma con un diverso dosaggio.

La ditta ha fornito dati aggiuntivi per dimostrare la sicurezza e l’efficacia di DISOX in relazione alle differenze rispetto al prodotto di riferimento.

DISOX viene utilizzato in caso di malattie che rendono necessario un trattamento sistemico con glucocorticoidi tra cui le seguenti in base al tipo e alla gravità:

**Trattamento ormonale sostitutivo in caso di**

* funzionalità surrenalica diminuita o mancante (insufficienza surrenale) di qualsiasi natura (per es. morbo di Addison, sindrome adrenogenitale, rimozione chirurgica delle ghiandole surrenali, ridotta attività ipofisaria) dopo il periodo di crescita (i farmaci di prima scelta sono idrocortisone e cortisone).
* condizioni di stress dopo trattamento prolungato con corticosteroidi.

**Malattie reumatiche:**

* fasi attive delle infiammazioni dei vasi:
* infiammazione nodulare delle pareti dei vasi (panarterite nodosa) (durata del trattamento limitata a due settimane in caso di presenza di infezione da epatite B)
* arterite a cellule giganti, dolori muscolari e rigidità muscolare (polimialgia reumatica)
* infiammazione dell’arteria temporale; in caso di perdita acuta della vista è consigliabile un trattamento iniziale d’urto con glucocorticoidi per via endovenosa e terapia continua con controllo della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES)
* granulomatosi di Wegener: trattamento di induzione in combinazione con metotrexato (forme leggere senza compromissione renale) o secondo lo schema Fausi (forme gravi con compromissione dei reni e/o polmoni), mantenimento della remissione: in combinazione con immunosoppressori
* sindrome di Churg-Strauss: terapia iniziale, con compromissione degli organi e decorsi gravi in combinazione con immunosoppressori, mantenimento della remissione
* fasi attive di malattie reumatiche che possono interessare gli organi interni: lupus eritematoso (malattia cronica dovuta ad un’alterazione del sistema immunitario che causa infiammazioni e danni ai tessuti), debolezza muscolare e dolori muscolari (polimiosite) infiammazioni della cartilagine (policondrite cronica atrofizzante) malattie del tessuto connettivo (collagenosi mista)
* artrite reumatoide attiva con decorso gravemente progressivo, per es. forme che decorrono velocemente in modo distruttivo o forme che non interessano l’articolazione
* altre artriti reumatiche infiammatorie, se la gravità del quadro clinico lo richiede e non possono essere utilizzati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
* spondiloartriti (spondilite anchilosante che coinvolge le articolazioni periferiche, artrite psoriasica, artropatia enteropatica ad alta attività infiammatoria
* artriti reattive
* artrite nella sarcoidosi
* cardite nella febbre reumatica, nei casi gravi nell'arco di 2-3 mesi
* artrite idiopatica giovanile con forma sistemica grave (sindrome di Still) o con iridociclite quando il trattamento locale è inefficace.

**Patologie bronchiali e polmonari:**

* Asma bronchiale allo stesso tempo si raccomanda la somministrazione di broncodilatatori
* Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva BPCO, durata raccomandata della terapia fino a 10 giorni
* Malattie polmonari interstiziali come l'alveolite acuta, la fibrosi polmonare, la bronchiolite obliterante che polmonite organizzata (BOOP), eventualmente in combinazione con immunosoppressori, la polmonite eosinofila cronica, per il trattamento a lungo termine di forme croniche di sarcoidosi negli stadi II e III (in caso di mancanza di respiro, tosse e deterioramento dei valori di funzionalità polmonare)
* Profilassi della sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine.

**Malattie delle vie respiratorie superiori:**

* Forme gravi di pollinosi e rinite allergica dopo il fallimento della somministrazione intranasale di glucocorticoidi
* Stenosi acuta della laringe e della trachea: edema di Quincke, laringite ostruttiva sottoglottica (pseudo-croup)

**Malattie della pelle:**

Malattie della pelle e delle mucose che non possono essere trattate o non possono essere adeguatamente trattate con glucocorticoidi topici a causa della loro gravità e/o estensione o coinvolgimento del sistema.

Questi includono:

* Malattie allergiche, pseudo-allergiche e allergico-infettive: ad es. orticaria acuta, reazioni anafilattoidi, esantema farmacologico, eritema essudativo multiforme, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), pustolosi acuta generalizzata, eritema nodoso, dermatosi acuta febbrile dei neutrofili (sindrome di Sweet), dermatite allergica da contatto
* Malattie da eczema: ad es. eczema atopico, eczema da contatto, eczema microbico (nummulare)
* Malattie granulomatose: ad es. sarcoidosi, cheilite granulomatosa (sindrome monosintomatica di Melkersson-Rosenthal)
* Dermatosi bollose: ad es. pemfigo volgare, pemfigoide bolloso, pemfigoide benigno delle mucose, dermatosi IgA-lineari
* Vasculiti: per es. Vasculite allergica, Poliarterite nodosa
* Malattie autoimmuni: ad es. dermatomiosite, sclerodermia sistemica (fase indurativa), lupus eritematoso cutaneo cronico e subacuto
* Dermatosi gravidiche: ad esempio herpes gestazionis, impetigine erpetiforme
* Dermatosi eritemato-squamose: per es. psoriasi pustolosa, pitiriasi rubra pilare, gruppo delle parapsoriasi
* Eritrodermia, anche nella sindrome di Sézary
* Altre patologie: ad es. reazione di Jarisch-Herxheimer con trattamento con penicillina del Lues, emangioma cavernoso in crescita rapida e in aumento, malattia di Behçet, pioderma gangrenoso, fascite eosinofila, lichen ruber esantematico, epidermolisi bollosa ereditaria

**Malattie del sangue/malattie tumorali:**

* Anemia emolitica autoimmune, porpora trombocitopenica idiopatica (malattia di Werlhof), trombocitopenia acuta intermittente
* Leucemia linfoblastica acuta, morbo di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, morbo di Waldenström, mieloma multiplo
* Ipercalcemia nelle neoplasie maligne sottostanti
* Profilassi e terapia del vomito indotto citostatico, uso in schemi antiemetici
* Terapia palliativa delle malattie maligne
* Nota: il prednisone può essere usato per alleviare i sintomi, ad esempio inappetenza, anoressia e debolezza generale nelle neoplasie maligne avanzate, dopo che sono state esaurite le opzioni terapeutiche specifiche. Per maggiori dettagli consultare la letteratura medica corrente.

**Patologie del sistema nervoso:**

• Miastenia grave (farmaco di prima scelta è azatioprina)

* Sindrome di Guillain-Barré cronica.
* Sindrome di Tolosa-Hunt
* Polineuropatia in gammopatia monoclonale
* Sclerosi multipla (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione dopo aver somministrato glucocorticoidi ad alte dosi per via parenterale nella fase acuta)
* Sindrome di West (Spasmi infantili)

**Decorsi particolari di malattie infettive:**

* Condizioni tossiche associate a gravi malattie infettive (in associazione con antibiotici/chemioterapia), ad es. meningite tubercolare, tubercolosi polmonare grave

**Patologie degli occhi**

* Nelle malattie sistemiche che coinvolgono l'occhio e nei processi immunologici nell'orbita e nell'occhio: neuropatia ottica (ad es. arterite a cellule giganti, neuropatia ottica ischemica anteriore (NOIA), neuropatia ottica traumatica), malattia di Behçet, sarcoidosi, orbitopatia endocrina, pseudotumore dell'orbita, rigetto del trapianto e in alcune uveiti come la malattia di Harada e l'oftalmia simpatica
* La somministrazione sistemica è indicata solo dopo un trattamento locale infruttuoso nelle seguenti malattie: sclerite, episclerite, cheratite, ciclite cronica, uveite, congiuntivite allergica, ustioni chimiche da alcali, in associazione con terapia antimicrobica nella cheratite interstiziale autoimmune o associata alla sifilide, in cheratite stromale da herpes simplex solo se l'epitelio corneale è integro e controlli oculistici regolari

**Malattie gastrointestinali / patologie epatiche:**

* Colite ulcerosa
* Malattia di Crohn
* Epatite autoimmune
* Ustione dell’esofago

**Patologie renali:**

* Glomerulonefrite a lesioni minime
* Glomerulonefrite proliferativa-extracapillare (glomerulonefrite rapidamente progressiva) (terapia intermittente [*pulse therapy*] ad alto dosaggio, di regola in associazione con agenti citostatici), nella sindrome di Goodpasture riduzione e interruzione del trattamento, in tutte le altre forme di continuazione a lungo termine della terapia
* Fibrosi retroperitoneale idiopatica

**2) COME È PRESCRITTO/USATO DISOX?**

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

In generale viene assunta l’intera dose giornaliera al mattino presto fra le ore 6 e le 8. Dosi giornaliere elevate possono essere suddivise, a seconda della malattia, anche in 2-4 somministrazioni singole, le dosi medie in 2-3 somministrazioni singole.

Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità della patologia e dalla risposta individuale di ciascun paziente. In generale vengono utilizzate dosi iniziali relativamente alte, che devono essere chiaramente più elevate nei decorsi acuti gravi rispetto alle patologie croniche. A seconda dei sintomi clinici e alla risposta si può ridurre con velocità differente alla più bassa dose di mantenimento possibile (in generale fra 5 e 15 mg di prednisone al giorno).

In modo particolare nelle patologie croniche è spesso necessario un trattamento a lungo termine con basse dosi di mantenimento.

In caso di ipotiroidismo o cirrosi epatica, può essere necessaria una riduzione della dose.

DISOX deve essere usato nei bambini solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del medico a causa del rischio di inibizione della crescita che deve essere controllata regolarmente. La terapia con DISOX deve essere limitata nel tempo o somministrata in modo il più possibile alternato o intermittente e comunque in relazione al peso.

Siccome i pazienti anziani hanno un maggiore rischio di osteoporosi, il rapporto fra vantaggi e rischi di una terapia con DISOX deve essere valutato accuratamente.

Le compresse vengono assunte intere durante o dopo i pasti, principalmente dopo colazione, con sufficiente liquido. Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

Nella terapia farmacologica con Disox, deve essere considerato se è possibile la somministrazione alternata del medicinale. A seconda della patologia di base da trattare, una volta ottenuto un risultato soddisfacente del trattamento, la dose viene ridotta fino alla dose di mantenimento ritenuta necessaria o interrotta, controllando l’asse ipotalamo ipofisi surrene se necessario.

**3) COME FUNZIONA DISOX?**

DISOX, il cui codice ATC è H02AB07 contiene il principio attivo prednisone che appartiene alla classe dei glucocorticoidi (ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali) con effetto sul metabolismo, sul bilancio elettrolitico (dei sali) e sulla funzionalità dei tessuti.

**4) COME È STATO STUDIATO DISOX?**

DISOX, nel dosaggio da 5 mg e 20 mg, è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di DISOX è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di DISOX sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Decortin. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

DISOX, nel dosaggio da 25 mg, è un “medicinale generico ibrido” ed è considerato terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento Decortin, quindi con lo stesso rapporto rischio/beneficio.

Poiché DISOX 25 mg è un “medicinale generico ibrido” del medicinale di riferimento Decortin, contenente lo stesso principio attivo, ma con un diverso dosaggio, sono stati presentati studi clinici per DISOX per dimostrare l’efficacia e la sicurezza rispetto al prodotto di riferimento Decortin.

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

DISOX 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.

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

**6) PERCHE’ DISOX È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE), nella riunione del 22, 23 e 24 aprile 2024, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Decortin, i benefici di DISOX sono superiori ai rischi individuati. La CSE ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria C(nn)).

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

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 DISOX.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DISOX**

Il **16 settembre 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di DISOX.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con DISOX si può leggere il foglio illustrativo (https://medicinali.aifa.gov.it/) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 23/10/2024.

**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 Genetic S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale DISOX il **16 settembre 2024**.

DISOX può essere ottenuto solo su ricetta ripetibile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (*Generic application*) per il dosaggio da 5 e 20 mg e ai sensi dell’art. 10(3) (*hybrid application*) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. per il dosaggio da 25mg

DISOX è un medicinale contenente un principio attivo noto, prednisone, e presente nel medicinale di riferimento Decortin autorizzato nell’Unione Europea da più di 8 anni.

DISOX, il cui codice ATC è H02AB07, contiene il principio attivo prednisone.

Il prednisone influisce sul metabolismo di quasi tutti i tessuti in modo dose-dipendente. In ambito fisiologico, questo effetto è vitale per mantenere l'omeostasi dell'organismo a riposo e sotto sforzo, nonché per regolare le attività del sistema immunitario.

In caso di insufficienza della corteccia surrenale, il prednisone può sostituire l’idrocortisone endogeno. Influenza nell’equilibrio metabolico il metabolismo di carboidrati, proteine e grassi. Con riferimento all’efficacia della dose, 5 mg di prednisone corrispondono a 20 mg di idrocortisone. A causa dell’effetto mineralcorticoide limitato del prednisone, in caso di insufficienza cortico-surrenale, nella terapia sostitutiva è necessaria una somministrazione di un mineralcorticoide aggiuntivo.

Nella sindrome adrenogenitale, il prednisone sostituisce il cortisolo mancante a causa di un difetto di un enzima e inibisce l’eccessiva sintesi di corticotropina ipofisaria così come l’eccessiva sintesi di androgeni da parte della corteccia surrenale. Se il difetto enzimatico ha effetti anche sulla sintesi dei mineralcorticoidi, deve essere fornita una terapia sostitutiva aggiuntiva.

A dosi più elevate di quelle necessarie per la terapia sostitutiva, il prednisone ha un rapido effetto antiflogistico (antiessudativo e antiproliferativo) e successivamente un effetto immunosoppressivo. Inibisce la chemiotassi e l’attività delle cellule del sistema immunitario nonché gli effetti di rilascio e mediazione sulle reazioni infiammatorie e immunitarie, ad esempio enzimi lisosomiali, prostaglandine e leucotrieni. Nell’ostruzione bronchiale, il prednisone aumenta l’effetto dei broncodilatatori betamimetici (effetto permissivo).

Il trattamento prolungato con dosi elevate di prednisone conduce a involuzione del sistema immunitario e della corteccia surrenale.

L’effetto mineraltropico indotto dall’idrocortisone, rilevabile anche con prednisone, può rendere necessario il monitoraggio degli elettroliti sierici.

L'effetto del prednisone sull'ostruzione delle vie aeree si basa principalmente sull'inibizione dei processi infiammatori, sulla soppressione o sulla prevenzione dell'edema della mucosa, sull'inibizione della costrizione bronchiale, sull'inibizione o sulla restrizione della produzione di muco e sulla riduzione della viscosità del muco.

Le compresse di Disox 5 mg /20 mg /25 mg sono indicate per il trattamento di malattie che richiedono una terapia sistemica con glucocorticoidi.

Disox è usato negli adulti, nei bambini di tutte le età e negli adolescenti ed è indicato per il trattamento di patologie che richiedono una terapia sistemica con glucocorticoidi, tra cui le seguenti in base al tipo e alla gravità:

## Terapia sostitutiva:

* Insufficienza corticosurrenalica di qualsiasi genesi (ad es. morbo di Addison, sindrome adrenogenitale, surrenectomia, deficit di ACTH) oltre l'età di crescita (gli agenti di prima linea sono l'idrocortisone e il cortisone)
* Stati di stress dopo la terapia corticoide a lungo termine

## Reumatologia:

* Fasi attive della vasculite sistemica:
  + Panarterite nodosa (durata del trattamento limitata a due settimane in caso di sierologia positiva per l'epatite B)
  + Arterite a cellule giganti, Polimialgia reumatica
  + Arterite temporale (in caso di perdita acuta della visione inizialmente terapia d'urto endovenosa ad alte dosi con glucocorticoidi intermittente (pulse therapy) e terapia di mantenimento a lungo termine sotto il controllo della VES)
  + Granulomatosi di Wegener: terapia di induzione in combinazione con metotrexato (forme lievi senza coinvolgimento renale) o secondo lo schema Fauci (forme gravi con coinvolgimento renale e/o polmonare), mantenimento della remissione: (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione) in combinazione con immunosoppressori
  + Sindrome di Churg-Strauss: terapia iniziale (in caso di compromissione degli organi e progressione grave in combinazione con immunosoppressori, mantenimento della remissione)
* Fasi attive delle malattie reumatiche sistemiche:
  + Lupus Eritematoso Sistemico
  + Polimiosite/Policondrite cronica atrofizzante
  + Connettiviti miste
* Artrite reumatoide attiva con forme progressive gravi, ad esempio forme distruttive e/o manifestazioni extra-articolari
* Altre artriti reumatiche infiammatorie, se la gravità del quadro clinico lo richiede e non possono essere utilizzati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):
  + Spondiloartriti (spondilite anchilosante che coinvolge le articolazioni periferiche, artrite psoriasica, artropatia enteropatica ad alta attività infiammatoria
  + Artriti reattive
  + Artrite nella sarcoidosi
* Cardite nella febbre reumatica, nei casi gravi nell'arco di 2-3 mesi
* Artrite idiopatica giovanile con forma sistemica grave (sindrome di Still) o con iridociclite quando il trattamento locale è inefficace

## Pneumologia:

* Asma bronchiale, allo stesso tempo si raccomanda la somministrazione di broncodilatatori
* Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva BPCO, durata raccomandata della terapia fino a 10 giorni
* Malattie polmonari interstiziali come l'alveolite acuta, la fibrosi polmonare, la bronchiolite obliterante che polmonite organizzata (BOOP) (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione), eventualmente in combinazione con immunosoppressori, la polmonite eosinofila cronica (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione), per il trattamento a lungo termine di forme croniche di sarcoidosi negli stadi II e III (in caso di mancanza di respiro, tosse e deterioramento dei valori di funzionalità polmonare)
* Profilassi della sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine

## Malattie delle vie respiratorie superiori:

* Forme gravi di pollinosi e rinite allergica dopo il fallimento della somministrazione intranasale di glucocorticoidi
* Stenosi acuta della laringe e della trachea: edema di Quincke, laringite ostruttiva sottoglottica (pseudo-croup)

## Dermatologia:

Malattie della pelle e delle mucose che non possono essere trattate o non possono essere adeguatamente trattate con glucocorticoidi topici a causa della loro gravità e/o estensione o coinvolgimento del sistema. Questi includono:

* Malattie allergiche, pseudo-allergiche e allergico-infettive: ad es. orticaria acuta, reazioni anafilattoidi, esantema farmacologico, eritema essudativo multiforme, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), pustolosi acuta generalizzata, eritema nodoso, dermatosi acuta febbrile dei neutrofili (sindrome di Sweet), dermatite allergica da contatto
* Malattie da eczema: ad es. eczema atopico, eczema da contatto, eczema microbico (nummulare)
* Malattie granulomatose: ad es. sarcoidosi, cheilite granulomatosa (sindrome monosintomatica di Melkersson-Rosenthal)
* Dermatosi bollose: ad es. pemfigo volgare, pemfigoide bolloso, pemfigoide benigno delle mucose, dermatosi IgA-lineari
* Vasculiti: per es. Vasculite allergica, Poliarterite nodosa
* Malattie autoimmuni: ad es. dermatomiosite, sclerodermia sistemica (fase indurativa), lupus eritematoso cutaneo cronico e subacuto
* Dermatosi gravidiche: ad esempio herpes gestazionis, impetigine erpetiforme
* Dermatosi eritemato-squamose: per es. psoriasi pustolosa, pitiriasi rubra pilare, gruppo delle parapsoriasi
* Eritrodermia, anche nella sindrome di Sézary
* Altre patologie: ad es. reazione di Jarisch-Herxheimer con trattamento con penicillina del Lues, emangioma cavernoso in crescita rapida e in aumento, malattia di Behçet, pioderma gangrenoso, fascite eosinofila, lichen ruber esantematico, epidermolisi bollosa ereditaria

## Ematologia/oncologia:

* Anemia emolitica autoimmune, porpora trombocitopenica idiopatica (malattia di Werlhof), trombocitopenia acuta intermittente
* Leucemia linfoblastica acuta, morbo di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, morbo di Waldenström, mieloma multiplo
* Ipercalcemia nelle neoplasie maligne sottostanti
* Profilassi e terapia del vomito indotto citostatico, uso in schemi antiemetici
* Terapia palliativa delle malattie maligne

Nota: il prednisone può essere usato per alleviare i sintomi, ad esempio inappetenza, anoressia e debolezza generale nelle neoplasie maligne avanzate, dopo che sono state esaurite le opzioni terapeutiche specifiche. Per maggiori dettagli consultare la letteratura medica corrente.

## Neurologia:

* Miastenia grave (farmaco di prima scelta è azatioprina)
* Sindrome di Guillain-Barré cronica.
* Sindrome di Tolosa-Hunt
* Polineuropatia in gammopatia monoclonale
* Sclerosi multipla (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione dopo aver somministrato glucocorticoidi ad alte dosi per via parenterale nella fase acuta)
* Sindrome di West (Spasmi infantili)

## Infettivologia:

* Condizioni tossiche associate a gravi malattie infettive (in associazione con antibiotici/chemioterapia), ad es. meningite tubercolare, tubercolosi polmonare grave

## Patologie oftalmiche:

* Nelle malattie sistemiche che coinvolgono l'occhio e nei processi immunologici nell'orbita e nell'occhio: neuropatia ottica (ad es. arterite a cellule giganti, neuropatia ottica ischemica anteriore (NOIA), neuropatia ottica traumatica), malattia di Behçet, sarcoidosi, orbitopatia endocrina, pseudotumore dell'orbita, rigetto del trapianto e in alcune uveiti come la malattia di Harada e l'oftalmia simpatica
* La somministrazione sistemica è indicata solo dopo un trattamento locale infruttuoso nelle seguenti malattie: sclerite, episclerite, cheratite, ciclite cronica, uveite, congiuntivite allergica, ustioni chimiche da alcali, in associazione con terapia antimicrobica nella cheratite interstiziale autoimmune o associata alla sifilide, in cheratite stromale da herpes simplex solo se l'epitelio corneale è integro e controlli oculistici regolari

## Gastroenterologia/epatologia:

* Colite ulcerosa
* Malattia di Crohn
* Epatite autoimmune
* Ustione dell’esofago

## Nefrologia:

* Glomerulonefrite a lesioni minime
* Glomerulonefrite proliferativa-extracapillare (glomerulonefrite rapidamente progressiva) (terapia intermittente [*pulse therapy*] ad alto dosaggio, di regola in associazione con agenti citostatici), nella sindrome di Goodpasture riduzione e interruzione del trattamento, in tutte le altre forme di continuazione a lungo termine della terapia
* Fibrosi retroperitoneale idiopatica

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test DISOX e quelli del medicinale di riferimento DECORTIN autorizzato in UE.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

DISOX, nel dosaggio da 25 mg, è un “medicinale generico ibrido” ed è considerato terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento DECORTIN, quindi con lo stesso rapporto rischio/ beneficio.

Poiché DISOX 25 mg è un “medicinale generico ibrido” del medicinale di riferimento DECORTIN, contenente lo stesso principio attivo ma un diverso dosaggio, sono stati presentati studi clinici per DISOX per dimostrare l’efficacia e la sicurezza rispetto al prodotto di riferimento DECORTIN.

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.

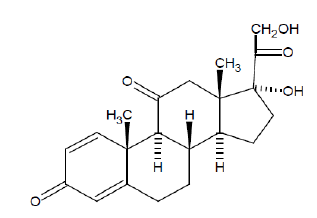
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto DISOX contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Prednisone**

Nome chimico17α,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione

Struttura:



Formula molecolare: C21H26O5

Peso molecolare: 358.4 g/mol

CAS: [53-03-2]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, leggermente solubile in etanolo 96% e in cloruro di metilene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – 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 è definito in 24 mesi, quando confezionato in buste di HDPE contenute in scatole di latta o di carta.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

DISOX è disponibile in compresse da 5 mg, 20 mg e 25 mg.

Gli eccipienti sono lattosio monoidrato, sodio amido glicolato (tipo A), talco, silice colloidale idrata, magnesio stearato.

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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento DECORTIN. 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 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**

DISOX è confezionato in blister di PVC/PVDC/Al.

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 con conservazione a temperatura non superiore a 30 C.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di DISOX è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico DISOX è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto DISOX contiene principi attivi noti presenti nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento DECORTIN è autorizzato in Europa da oltre 10 anni.

Pertanto dal punto di vista non clinico DISOX è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto DISOX contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati.

1. **ASPETTI CLINICI**

Disox è usato negli adulti, nei bambini di tutte le età e negli adolescenti ed è indicato per il trattamento di patologie che richiedono una terapia sistemica con glucocorticoidi, tra cui le seguenti in base al tipo e alla gravità:

## Terapia sostitutiva:

* Insufficienza corticosurrenalica di qualsiasi genesi (ad es. morbo di Addison, sindrome adrenogenitale, surrenectomia, deficit di ACTH) oltre l'età di crescita (gli agenti di prima linea sono l'idrocortisone e il cortisone)
* Stati di stress dopo la terapia corticoide a lungo termine

## Reumatologia:

* Fasi attive della vasculite sistemica:
  + Panarterite nodosa (durata del trattamento limitata a due settimane in caso di sierologia positiva per l'epatite B)
  + Arterite a cellule giganti, Polimialgia reumatica
  + Arterite temporale (in caso di perdita acuta della visione inizialmente terapia d'urto endovenosa ad alte dosi con glucocorticoidi intermittente (pulse therapy) e terapia di mantenimento a lungo termine sotto il controllo della VES)
  + Granulomatosi di Wegener: terapia di induzione in combinazione con metotrexato (forme lievi senza coinvolgimento renale) o secondo lo schema Fauci (forme gravi con coinvolgimento renale e/o polmonare), mantenimento della remissione: (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione) in combinazione con immunosoppressori
  + Sindrome di Churg-Strauss: terapia iniziale in caso di compromissione degli organi e progressione grave in combinazione con immunosoppressori, mantenimento della remissione
* Fasi attive delle malattie reumatiche sistemiche:
  + Lupus Eritematoso Sistemico
  + Polimiosite/Policondrite cronica atrofizzante
  + Connettiviti miste
* Artrite reumatoide attiva con forme progressive gravi, ad esempio forme distruttive e/o manifestazioni extra-articolari
* Altre artriti reumatiche infiammatorie, se la gravità del quadro clinico lo richiede e non possono essere utilizzati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):
  + Spondiloartriti (spondilite anchilosante che coinvolge le articolazioni periferiche, artrite psoriasica, artropatia enteropatica ad alta attività infiammatoria
  + Artriti reattive
  + Artrite nella sarcoidosi
* Cardite nella febbre reumatica, nei casi gravi nell'arco di 2-3 mesi
* Artrite idiopatica giovanile con forma sistemica grave (sindrome di Still) o con iridociclite quando il trattamento locale è inefficace

## Pneumologia:

* Asma bronchiale, allo stesso tempo si raccomanda la somministrazione di broncodilatatori
* Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva BPCO, durata raccomandata della terapia fino a 10 giorni
* Malattie polmonari interstiziali come l'alveolite acuta , la fibrosi polmonare, la bronchiolite obliterante che polmonite organizzata (BOOP) (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione), eventualmente in combinazione con immunosoppressori, la polmonite eosinofila cronica (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione), per il trattamento a lungo termine di forme croniche di sarcoidosi negli stadi II e III (in caso di mancanza di respiro, tosse e deterioramento dei valori di funzionalità polmonare)
* Profilassi della sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine.

## Malattie delle vie respiratorie superiori:

* Forme gravi di pollinosi e rinite allergica dopo il fallimento della somministrazione intranasale di glucocorticoidi
* Stenosi acuta della laringe e della trachea: edema di Quincke, laringite ostruttiva sottoglottica (pseudo-croup)

## Dermatologia:

Malattie della pelle e delle mucose che non possono essere trattate o non possono essere adeguatamente trattate con glucocorticoidi topici a causa della loro gravità e/o estensione o coinvolgimento del sistema. Questi includono:

* Malattie allergiche, pseudo-allergiche e allergico-infettive: ad es. orticaria acuta, reazioni anafilattoidi, esantema farmacologico, eritema essudativo multiforme, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), pustolosi acuta generalizzata, eritema nodoso, dermatosi acuta febbrile dei neutrofili (sindrome di Sweet), dermatite allergica da contatto
* Malattie da eczema: ad es. eczema atopico, eczema da contatto, eczema microbico (nummulare)
* Malattie granulomatose: ad es. sarcoidosi, cheilite granulomatosa (sindrome monosintomatica di Melkersson-Rosenthal)
* Dermatosi bollose: ad es. pemfigo volgare, pemfigoide bolloso, pemfigoide benigno delle mucose, dermatosi IgA-lineari
* Vasculiti: per es. Vasculite allergica, Poliarterite nodosa
* Malattie autoimmuni: ad es. dermatomiosite, sclerodermia sistemica (fase indurativa), lupus eritematoso cutaneo cronico e subacuto
* Dermatosi gravidiche (vedere anche paragrafo 4.6): ad esempio herpes gestazionis, impetigine erpetiforme
* Dermatosi eritemato-squamose: per es. psoriasi pustolosa, pitiriasi rubra pilare, gruppo delle parapsoriasi
* Eritrodermia, anche nella sindrome di Sézary
* Altre patologie: ad es. reazione di Jarisch-Herxheimer con trattamento con penicillina del Lues, emangioma cavernoso in crescita rapida e in aumento, malattia di Behçet, pioderma gangrenoso, fascite eosinofila, lichen ruber esantematico, epidermolisi bollosa ereditaria

## Ematologia/oncologia:

* Anemia emolitica autoimmune, porpora trombocitopenica idiopatica (malattia di Werlhof), trombocitopenia acuta intermittente
* Leucemia linfoblastica acuta, morbo di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, morbo di Waldenström, mieloma multiplo
* Ipercalcemia nelle neoplasie maligne sottostanti
* Profilassi e terapia del vomito indotto citostatico, uso in schemi antiemetici
* Terapia palliativa delle malattie maligne

Nota: il prednisone può essere usato per alleviare i sintomi, ad esempio inappetenza, anoressia e debolezza generale nelle neoplasie maligne avanzate, dopo che sono state esaurite le opzioni terapeutiche specifiche. Per maggiori dettagli consultare la letteratura medica corrente.

## Neurologia:

* Miastenia grave (farmaco di prima scelta è azatioprina)
* Sindrome di Guillain-Barré cronica.
* Sindrome di Tolosa-Hunt
* Polineuropatia in gammopatia monoclonale
* Sclerosi multipla (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione dopo aver somministrato glucocorticoidi ad alte dosi per via parenterale nella fase acuta)
* Sindrome di West (Spasmi infantili)

## Infettivologia:

* Condizioni tossiche associate a gravi malattie infettive (in associazione con antibiotici/chemioterapia), ad es. meningite tubercolare, tubercolosi polmonare grave

## Patologie oftalmiche:

* Nelle malattie sistemiche che coinvolgono l'occhio e nei processi immunologici nell'orbita e nell'occhio: neuropatia ottica (ad es. arterite a cellule giganti, neuropatia ottica ischemica anteriore (NOIA), neuropatia ottica traumatica), malattia di Behçet, sarcoidosi, orbitopatia endocrina, pseudotumore dell'orbita, rigetto del trapianto e in alcune uveiti come la malattia di Harada e l'oftalmia simpatica
* La somministrazione sistemica è indicata solo dopo un trattamento locale infruttuoso nelle seguenti malattie: sclerite, episclerite, cheratite, ciclite cronica, uveite, congiuntivite allergica, ustioni chimiche da alcali, in associazione con terapia antimicrobica nella cheratite interstiziale autoimmune o associata alla sifilide, in cheratite stromale da herpes simplex solo se l'epitelio corneale è integro e controlli oculistici regolari.

## Gastroenterologia/epatologia:

* Colite ulcerosa
* Malattia di Crohn
* Epatite autoimmune
* Ustione dell’esofago

## Nefrologia:

* Glomerulonefrite a lesioni minime
* Glomerulonefrite proliferativa-extracapillare (glomerulonefrite rapidamente progressiva) (terapia intermittente [*pulse therapy*] ad alto dosaggio, di regola in associazione con agenti citostatici), nella sindrome di Goodpasture riduzione e interruzione del trattamento, in tutte le altre forme di continuazione a lungo termine della terapia
* Fibrosi retroperitoneale idiopatica

**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://medicinali.aifa.gov.it/).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di DISOX è ben conosciuta. DISOX contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento DECORTIN autorizzato in UE da più di 8 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di DISOX e quelli del medicinale di riferimento Decortin.

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.

L’utilizzo dei dosaggi da 5 mg e 20 mg per gli studi di bioequivalenza sono stati opportunamente giustificati.

Gli studi di bioequivalenza sono studi comparativi, randomizzati, a dose singola, 2-periodi, crossover condotti in 36 volontari sani di con somministrazione orale a stomaco pieno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 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 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di prednisone sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Per prednisone sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: 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

36 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 34 e 36 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica, rispettivamente.

*Sicurezza*

Nel corso degli studi, si sono manifestati degli eventi avversi correlati al trattamento. In particolare, è stata riscontrata dolore oculare, iperemia oculare, mal di testa e dolore addominale superiore. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati degli studi di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Prednisone 5 mg** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 132.67 | 128.69 | 103.10 | 99.83 - 106.47 |
| **AUC0-∞** | 140.32 | 135.42 | 103.62 | 100.14 - 107.21 |
| **Cmax** | 21.00 | 20.25 | 103.67 | 99.66 - 107.83 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Prednisone 20 mg** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 257.44 | 259.84 | 99.07 | 96.12 – 102.12 |
| **AUC0-∞** | 272.89 | 276.33 | 98.75 | 95.66 – 101.95 |
| **Cmax** | 32.41 | 32.38 | 100.08 | 96.83 - 103.44 |

*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.

I risultati dello studio di bioequivalenza condotto con il dosaggio da 20 mg può essere estrapolato agli altri dosaggi da 25 mg, in quanto sono stati soddisfatti i requisiti per la concessione del waiver di cui al paragrafo 4.1.6 della linea guida Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/98 rev.1/Corr\*\*

**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 DISOX, nel dosaggio da 5 mg e 20 mg, è ben conosciuto.

Poiché DISOX 25 mg è un “medicinale generico ibrido” del medicinale di riferimento DECORTIN, contenente lo stesso principio attivo, ma un diverso dosaggio, sono stati presentati studi clinici per DISOX 25 mg per dimostrare l’efficacia e la sicurezza rispetto al prodotto di riferimento DECORTIN.

Pertanto dal punto di vista clinico DISOX è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio per l’utilizzo nel trattamento di malattie che richiedono una terapia sistemica con glucocorticoidi.

**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 DISOX.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Nessuno |

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per DISOX si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di DISOX sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di DISOX 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 DISOX 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 DISOX e il medicinale di riferimento DECORTIN sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di DISOX è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (https://medicinali.aifa.gov.it/).