

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ACIDO ZOLEDRONICO INJENERICS**

(Acido Zoledronico)

**Injenerics**

**Numero di AIC: 043746**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Acido zoledronico Injenerics E A COSA SERVE?**

Acido oledronico Injenerics è un medicinale contenente il principio attivo acido zoledronico ed è disponibile in concentrato per soluzione per infusione contenente il principio attivo alla concentrazione di 4 mg/5 ml.

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

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

Acido zoledronico Injenerics si usa:

* per prevenire complicazioni ossee, ad esempio fratture, in pazienti adulti con metastasi ossee (diffusione del tumore dal sito del tumore primario alle ossa);
* per ridurre la quantità di calcio nel sangue in pazienti adulti in cui è troppo alta in seguito alla presenza di un tumore. I tumori possono accelerare il normale metabolismo osseo in modo tale che il rilascio di calcio dall’osso ne risulta aumentato. Questa condizione è nota come ipercalcemia neoplastica (TIH).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Acido zoledronico Injenerics?**

Acido zoledronico Injenerics può essere ottenuto solo su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo, internista, ortopedico, urologo e radioterapista con ricetta limitativa non ripetibile.

La dose raccomandata giornaliera è di 4 mg: per la prevenzione di complicazioni ossee causate da metastasi alle ossa, è somministrata un’infusione ogni tre o quattro settimane. Per ridurre la quantità di calcio nel sangue, normalmente è somministrata una sola infusione di Acido zoledronico Injenerics.

Nei pazienti con problemi al rene il dosaggio può essere più basso.

Acido zoledronico Injenerics è somministrato in vena come infusione della durata di almeno 15 minuti in una linea di infusione separata. Ai pazienti che presentano livelli ematici di calcio non troppo elevati saranno prescritti anche supplementi di calcio e di vitamina D, da assumere ogni giorno.

**3) COME FUNZIONA Acido zoledronico Injenerics?**

Acido zoledronico Injenerics, il cui codice ATC è M05BA08, contiene il principio attivo acido zoledronico che appartiene alla classe dei bisfosfonati e agisce principalmente a livello dell’osso, inibendo gli osteoclasti che sono le cellule responsabili della disgregazione della matrice ossea. Oltre ad essere un potente inibitore del riassorbimento osseo, l’acido zoledronico possiede anche proprietà antitumorali che potrebbero contribuire alla sua efficacia globale nel trattamento delle metastasi ossee.

**4) COME È STATO STUDIATO Acido zoledronico Injenerics?**

Poiché Acido zoledronico Injenerics è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione iniettabile con la stessa composizione del medicinale di riferimento Zometa, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Acido zoledronico Injenerics?**

Acido zoledronico Injenerics 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’ Acido zoledronico Injenerics E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zometa, i benefici di Acido zoledronico Injenerics 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 (H).

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

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 Acido zoledronico Injenerics.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Acido zoledronico Injenerics**

Il 29 settembre 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Acido zoledronico Injenerics.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Acido zoledronico Injenerics 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 25.10.2016.

**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 Injenerics l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Acido zoledronico Injenerics il 29 settembre 2016.

Acido zoledronico Injenerics può essere ottenuto solo su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo, internista, ortopedico, urologo e radioterapista con ricetta limitativa non ripetibile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Acido zoledronico Injenerics è un medicinale contenente in associazione un principio attivo acido zoledronico noto e presente nel medicinale di riferimento Zometa, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Acido zoledronico Injenerics, il cui codice ATC è M05BA08, contiene il principio attivo acido zoledronico, un bisfosfonato attivo come inibitore del riassorbimento osseo. L'azione selettiva dei bisfosfonati sul tessuto osseo è dovuta alla loro elevata affinità per l'osso mineralizzato ma non si conosce ancora l'esatto meccanismo molecolare che determina l'inibizione dell'attività osteoclastica. Studi a lungo termine nell’animale hanno dimostrato che l’acido zoledronico inibisce il riassorbimento osseo senza influenzare negativamente la formazione, la mineralizzazione o le proprietà meccaniche dell’osso stesso. Oltre ad essere un potente inibitore del riassorbimento osseo, l’acido zoledronico possiede anche diverse proprietà antitumorali che potrebbero contribuire alla sua efficacia globale nel trattamento delle metastasi ossee.

Acido zoledronico Injenerics è utilizzato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all’osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso e per il trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

Poiché Acido zoledronico Injenerics contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zometa è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Acido zoledronico Injenerics è somministrato come soluzione per infusione nella stessa composizione del medicinale di rifermento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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 Acido zoledronico Injenerics 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.1a PRINCIPIO ATTIVO ACIDO ZOLEDRONICO (monidrato)**

Nome chimicoPhosphonic Acid, [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl) ethylidene]bis-, monohydrate

(1-Hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene) diphosphonic acid, monohydrate.

Struttura:



Formula molecolare: C5H10N2O7P2 . H2O

Peso molecolare: 290.10 g/mol

CAS: 165800-06-6

Aspetto: polvere cristallina bianca

Solubilità: praticamente insolubile in solventi organici, moderatamente solubile in acqua in acido cloridrico 0.1N, molto solubile in idrossido di sodio 0.1N.

Il principio attivo non 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. 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 in 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 12 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Acido zoledronico Injenerics è disponibile in concentrato per soluzione per infusione contenente il principio attivo alla concentrazione di 4 mg/5 ml.

Gli eccipienti sono mannitolo, sodio citrato, 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.

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

Acido zoledronico Injenerics è confezionato in flaconcino di vetro con tappo in resina bromo butilica rivestito di teflon.

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 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 Acido zoledronico Injenerics è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Acido zoledronico Injenerics dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Acido zoledronico Injenerics è utilizzato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all’osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l’osso e per il trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

**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 acido zoledronico è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di acido zoledronico è ben conosciuta. Acido zoledronico Injenerics contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Zometa autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**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 Acido zoledronico Injenerics sono ben conosciuti; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Acido zoledronico Injenerics ha la stessa composizione del medicinale di riferimento ed è somministrato come soluzione per infusione.

**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 Acido zoledronico Injenerics.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Compromissione della funzionalità renale * Osteonecrosi della mascella * Reazione di fase acuta * Ipocalcemia * Eventi avversi oculari * Fibrillazione atriale * Anafilassi * Patologia polmonare interstiziale * Interazioni con farmaci anti-angiogenici che provocano osteonecrosi della mascella |
| Rischi importanti potenziali | * Fratture atipiche del femore * Aritmia cardiaca * Eventi avversi cerebrovascolari * Glomerulosclerosi focale segmentale * Compromissione della guarigione delle fratture * Errori terapeutici * Rischio di uso off-label nella osteonecrosi imperfetta * Potenziali interazioni cono farmaci nefrotossici |
| Informazioni mancanti | * Uso in etnie diverse dalla caucasica * Pazienti pediatrici di età inferiore a 17 anni, compresi quelli con funzionali renale compromessa * Fertilità, gravidanza e allattamento * Pazienti con compromissione renale grave * Pazienti con insufficienza epatica |

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 Acido zoledronico Injenerics sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Acido zoledronico Injenerics 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 Acido zoledronico Injenerics 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>).