

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

**VARCODES**

(Desametasone)

**Epionpharma**

**Numero di AIC: 045136**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Varcodes 2mg, 4mg e 8 mg compresse effervescenti. Esso spiega come Varcodes è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Varcodes.

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

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

Varcodes è un medicinale contenente il principio attivo desametasone sodio fosfato ed è disponibile in compresse effervescenti contenenti 2 mg, 4 mg oppure 8 mg di desametasone

Varcodes è utilizzato negli adulti per il trattamento di un'ampia varietà di disturbi sensibili alla terapia con glucocorticoidi e per il controllo dell'edema cerebrale in associazione ad altre terapie.

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

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

La dose raccomandata di Varcodes è di 0,5 mg fino a 10 mg al giorno.

Se il medico ritiene che sia necessario assumere meno di 2 mg al giorno, può essere prescritto un medicinale diverso da Varcodes a base di desametasone, per cui è autorizzato tale dosaggio.

Le compresse di Varcodes devono essere prese come una bevanda dopo averle fatte sciogliere in un bicchiere d'acqua.

Per la posologia e la somministrazione del medicinale devono essere seguite le istruzioni riportate nelle apposite sezioni del foglio illustrativo.

**3) COME FUNZIONA Varcodes?**

Varcodes, il cui codice ATC è H02AB02, contiene il principio attivo desametasone sodio fosfato che è un corticosteroide molto potente che sopprime la risposta infiammatoria e i sintomi associati.

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

Oltre a dati di letteratura sulla sicurezza e l’efficacia di desametasone, a supporto della richiesta di autorizzazione all’Immissione in commercio di Varcodes sono stati forniti i risultati di uno studio di biodisponibilità per comparare l’assorbimento di Varcodes rispetto ad un altro medicinale a base di betametasone in compresse.

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

Il profilo di sicurezza del desametasone è ampiamente noto. Oltre ai dati di letteratura, i dati di sicurezza ottenuti durante lo studio hanno evidenziato un profilo di sicurezza favorevole, pertanto il rapporto beneficio/rischio di Varcodes è stato considerato favorevole.

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

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 5-8 marzo 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Varcodes 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 (Cnn).

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

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 Varcodes.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Varcodes**

Il 9 aprile 2019 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Varcodes.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Varcodes 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 26.09.2019.

**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 a Epionpharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Varcodes il 09.04.2019

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. vista l’attesa soprabiodisponibilità di Varcodes compresse effervescenti versoil medicinale di riferimento europeo (ERP) Dexamethasone Tablets BP, compresse, autorizzato nel Regno unito.

Varcodes, il cui codice ATC è H02AB02, contiene il principio attivo desametasone sodio fosfato.

Il desametasone è un corticosteroide molto potente che sopprime la risposta infiammatoria e i sintomi associati.

Varcodes è utilizzato negli adulti per il trattamento di un'ampia varietà di disturbi sensibili alla terapia con glucocorticoidi e per il controllo dell'edema cerebrale in associazione ad altre terapie.

La richiesta di AIC è supportata da dati di letteratura e da uno studio di biodisponibilità che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Varcodes compresse effervescenti e quelli del medicinale di riferimento europeo (ERP) Dexamethasone Tablets BP, compresse.

Lo studio 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. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO DESAMETASONE SODIO FOSFATO**

Nome chimico: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl disodium phosphate

Struttura:

# 

# Formula molecolare: C22H28F Na2O8P

Peso molecolare: 516 g/mol

# CAS: [2392-39-4]

Aspetto: polvere igroscopica, di colore bianco o quasi bianco

Solubilità: molto solubile in acqua, leggermente solubile in alcool, molto poco solubile in diossano, praticamente insolubile in diclorometano ed etere, insolubile in cloroformio.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è di 5 anni quando il principio attivo è conservato a temperatura tra 2-8°C in busta di polietilene inserita all’interno di una busta in tripla lamina (PE/Al/poliestere), posta a sua volta in un contenitore di cartone.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Varcodes è disponibile come compresse effervescenti contenenti il principio attivo desametasone sodio fosfato in quantità pari a 2mg, 4 mg oppure 8 mg di desametasone; le compresse sono confezionate in un in blister PA/Alu/PVC - Al.

Gli eccipienti del medicinale sono i seguenti: sodio bicarbonato, sodio citrato 1,5 idrato, povidone K 30, saccarina sodica, sodio benzoato, giallo arancio S (E110).

Tutti gli eccipienti, eccetto il sodio citrato 1,5 idrato ed il giallo arancio, sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Il sodio citrato acido è controllato in accordo alla Farmacopea Britannica.

Il giallo arancio è controllato mediante adeguate specifiche interne.

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.

Sia la formulazione del medicinale che il relativo processo di produzione sono stati sviluppati mediante adeguate analisi sperimentali.

**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**

Varcodes è confezionato in un in blister PA/Alu/PVC - 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 18 mesi con conservazione a temperatura non superiore a 25°C. varcodes deve essere conservato nel confezionamento originale per tenere il medicinale al riparo dall’umidità.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti nuovi studi non clinici, in quanto Varcodes contiene un principio attivo con un profilo di farmacocinetica, farmacodinamica e tossicologia noto. I dati di letteratura relativi a studi non clinici sono stati ritenuti soddisfacenti e non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Varcodes è indicato per il trattamento nell’adulto di un'ampia varietà di disturbi sensibili alla terapia con glucocorticoidi e per il controllo dell'edema cerebrale in associazione ad altre terapie.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di desametasone è ben conosciuta. Ad eccezione dello studio di biodisponibilità, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

Lo studio di biodisponibilità è uno studio comparativo (Varcodes 8 mg compresse effervescenti vs Dexamethasone Tablets BP 2 mg X 4) randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto su 23 soggetti a digiuno.

L'obiettivo primario dello studio è valutare e comparare la biodisponibilità della formulazione Test in compresse effervescenti versus la formulazione Reference in compresse. L'obiettivo secondario è valutare la tollerabilità di entrambe le formulazioni in studio.

Un soddisfacente periodo di wash-out pari a 4 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Lo studio è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

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 desametasone sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC MS/MS opportunamente convalidato.

Sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata

Vista la diversa forma farmaceutica del trattamento Test rispetto al Reference (compresse effervescenti versus compresse) e la diversa forma del principio attivo presente in Test e Reference (desametasone sodio fosfato versus desametasone base libera), si attendeva un profilo di farmacocinetica diverso tra le formulazioni a confronto, con un più rapido assorbimento del Test rispetto alla formulazione Reference.

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 23 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 11 eventi avversi correlati al trattamento in 11 soggetti. Tutti gli eventi avversi manifestati durante lo studio sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di biodisponibilità è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Desametasone**  **Dose (1 x 8 mg versus 4 x 2 mg)** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 98.58% | 94.28-103.08 |
| **Cmax** | 120.46% | 112.71-128.74 |

*Conclusioni*

I risultati dello studio di biodisponibilità mostrano una sovrapponibile estensione dell’assorbimento (AUC) tra Test e Reference. La differenza riscontrata in termini di Cmax era attesa ed è conseguente alla differenza nella velocità di assorbimento tra test e reference (tmax test=0.5 h; Tmax reference=1.25 h). La differenza attesa in termini di Cmax, , è stata ritenuta non clinicamente rilevante in considerazione dell'ampia finestra terapeutica, del meccanismo di azione e della lunga durata d'azione di desametasone, nonchè in considerazione della sua breve emivita plasmatica (3-6 ore) che non comporta alcun accumulo potenzialmente associato a tossicità sistemica.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica..

**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 Varcodes.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Tromboembolismo arterioso e venoso (principalmente trombosi venosa profonda e embolia polmonare) * Mielosoppressione (principalmente trombocitopenia e neutropenia) * Infezioni * Disturbi psichiatrici * Interazione con vaccini vivi attenuati * Interazione con acido salicilico a dosi elevate |
| Rischi importanti potenziali | * Uso off-label * Interazione con contraccettivi per uso orale * Interazione con anticoagulanti per uso orale * Interazione con altri medicinali eritropoietici |
| Informazioni mancanti | * Uso in pazienti con compromissione epatica * Uso in sotto-popolazioni con polimorfismo genetico noto e clinicamente rilevante, incluso CYP 3A4, CYP2D6 e MRP1, MRP3, MRP4 |

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 Varcodes sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Varcodes 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 Varcodes 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>).