

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**GANCICLOVIR MEDAC**

(Gancinclovir)

**Medac Pharma S.r.l**

**Numero di AIC: 047414**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Ganciclovir Medac è un medicinale contenente il principio attivo gancinclovir ed è disponibile come concentrato per soluzione per infusione contenente il principio attivo alla concentrazione di 500 mg;

Ganciclovir Medac è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Citovirax già autorizzato in Italia con una procedura nazionale. Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Citovirax.

Ganciclovir Medac è usato nel trattamento di malattie causate da un virus denominato citomegalovirus (CMV) nei pazienti che presentano un indebolimento del sistema immunitario, nonché nella prevenzione delle infezioni da CMV dopo trapianto di organo o durante la chemioterapia.

È usato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

• Il virus può colpire qualsiasi parte dell’organismo, ivi compresa la retina, un velo che si estende sulla parte retrostante dell’occhio – ciò significa che il virus può causare problemi alla vista.

• Il virus può colpire chiunque, ma rappresenta un problema specifico per soggetti con un sistema immunitario debole. In queste persone il CMV può provocare una malattia grave. È possibile che la debolezza del sistema immunitario sia causata da altre patologie (quali AIDS) o da medicinali (quali chemioterapici o immunosoppressori).

**2) COME È PRESCRITTO GANCICLOVIR MEDAC?**

Ganciclovir Medac è un medicinale per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate, come le case di cura.

Ganciclovir Medac viene somministrato da un medico o da un infermiere mediante un tubicino inserito in una vena. Questa modalità di somministrazione viene definita infusione endovenosa e solitamente richiede un’ora.

La quantità necessaria di Ganciclovir Medac varia da paziente a paziente. Il medico calcolerà la dose da somministrare. Questa dipenderà:

• dal peso

• dall’età

• dal livello di funzionamento dei reni

• dal numero di cellule nel sangue

• dal motivo per cui si utilizza questo medicinale.

Anche la frequenza con cui viene somministrato Ganciclovir Medac e la durata del suo impiego varieranno.

• Normalmente si inizierà con una o due infusioni ogni giorno.

• Nel caso di due infusioni al giorno, questo regime continuerà per un massimo di 21 giorni.

• Successivamente il medico potrebbe prescrivere un’infusione una volta al giorno.

Nel caso di soggetti con problemi a carico dei reni o del sangue, il medico potrebbe consigliare di assumere una dose inferiore di Ganciclovir Medac e monitorare il numero delle cellule nel sangue con maggiore frequenza durante il trattamento.

**3) COME FUNZIONA GANCICLOVIR MEDAC?**

Ganciclovir Medac, il cui codice ATC è J05AB06 contiene il principio attivo gancinclovir che è un analogo sintetico della 2’-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpes virus. Gli studi clinici si sono limitati alla valutazione dell’efficacia nei pazienti con infezione da citomegalovirus umano (CMV).

**4) COME È STATO STUDIATO GANCICLOVIR MEDAC?**

Poiché Ganciclovir Medac è un medicinale generico ed è utilizzato come polvere per concentrato per soluzione per infusione con la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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

***Ganciclovir Medac*** 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) PERCHÈ GANCICLOVIR MEDAC È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 9, 10 e 11 Dicembre 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Citovirax, i benefici di Ganciclovir Medac 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 GANCICLOVIR MEDAC?**

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 Ganciclovir Medac.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A GANCICLOVIR MEDAC**

Il **07/04/2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Ganciclovir Medac.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Ganciclovir Medac 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 03 Dicembre 2021.

**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 Medac Pharma S.r.l l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Ganciclovir Medac il 07/04/2021.

Ganciclovir Medac è un medicinale per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate, come le case di cura.

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

Ganciclovir Medac è un medicinale contenente un principio attivo, ganciclovir , noto e presente nel medicinale di riferimento Citovirax autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Ganciclovir Medac, il cui codice ATC è J05AB06, contiene il principio attivo gancinclovir che è un analogo sintetico della 2’-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpes virus sia in vitro sia in vivo. Gli studi clinici si sono limitati alla valutazione dell’efficacia nei pazienti con infezione da CMV.

Nelle cellule infettate dal CMV, ganciclovir è inizialmente fosforilato in ganciclovir monofosfato per mezzo della protein-chinasi virale, pUL97. Un’ulteriore fosforilazione per mezzo di varie chinasi cellulari porta alla formazione di ganciclovir trifosfato, che viene in seguito metabolizzato lentamente a livello intracellulare. Questo effetto è stato osservato dopo rimozione di ganciclovir extracellulare in cellule infettate da HSV e da HCMV con emivita di rispettivamente 18 ore e 6-24 ore. Poiché la fosforilazione è in gran parte dipendente dalla chinasi virale, la fosforilazione di ganciclovir avviene principalmente nelle cellule infettate dal virus.

L’attività virustatica di ganciclovir è dovuta essenzialmente all’inibizione della sintesi del DNA virale mediante: (1) l’inibizione competitiva dell’incorporazione della deossiguanosina trifosfato nel DNA per mezzo della DNA polimerasi virale e (2) l’incorporazione di ganciclovir trifosfato nel DNA virale, che provoca l’interruzione o una notevole limitazione dell’ulteriore allungamento del DNA virale.

Ganciclovir Medac è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per:

 il trattamento di pazienti immunocompromessi con malattia da citomegalovirus (CMV);

 la prevenzione della malattia da CMV in pazienti con immunosoppressione indotta da farmaci (per esempio dopo trapianto di organo o chemioterapia oncologica).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

Poiché Ganciclovir Medac contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Citovirax è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Ganciclovir Medac è somministrato come polvere per concentrato per 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. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

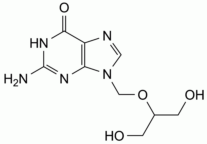
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Ganciclovir Medac contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Ganciclovir**

Nome chimico Ganciclovir

Struttura:



Formula molecolare: C9H13N5O4

Peso molecolare: 255,2 g/mol

CAS: [82410-32-0]

Aspetto: polvere cristallina igroscopica bianca o biancastra.

Solubilità: poco solubile in acqua, molto poco solubile in etanolo (96%).

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea; il Titolare ha presentato un modulo 3.2.S con i dati del fornitore di principio attivo.

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 bustina in PE-Al.

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 36 mesi alla temperatura di 25 gradi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Ganciclovir Medac è disponibile in polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Gli eccipienti sono sodio idrossido ed acido cloridrico.

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 Citovirax. 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**

Ganciclovir Medac è confezionato in flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e ghiera flip-off in alluminio.

.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità è 24 mesi.

Per quanto riguarda il medicinale ricostituito, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore alla temperatura di 20-25°C dopo dissoluzione con acqua per preparazioni iniettabili. Non congelare.

Dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 2-8°C (non congelare).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per l’infusione di Ganciclovir Medac deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell’uso rientrano nella responsabilità dell’utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e convalidate.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di ganciclovir 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 ganciclovir.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Ganciclovir Medac è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per:

 il trattamento di pazienti immunocompromessi con malattia da citomegalovirus (CMV);

 la prevenzione della malattia da CMV in pazienti con immunosoppressione indotta da farmaci (per esempio dopo trapianto di organo o chemioterapia oncologica).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

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

**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 Ganciclovir Medac è ben conosciuto; inoltre, per Ganciclovir Medac è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Ganciclovir Medac è somministrato come polvere per concentrato per soluzione per infusione***.***

**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 Ganciclovir Medac.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Ipersensibilità. * Citopenia ematopietica ed infezioni ed emorragie associate. * Infertilità maschile. * Convulsioni dovute ad interazione con imipenem-cilastina. |
| Rischi importanti potenziali | * Esposizione durante la gravidanza. * Possibilità di overdose in pazienti con compromissione renale. * Possibile interazione con medicinali che sono escreti attraverso i reni * Cancerogenicità. * Possibile interazione con altri medicinali che causano mielosoppressione. |
| Informazioni mancanti | * Esposizione in pazienti anziani. * Esposizione in pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. * Esposizione durante l’allattamento. |

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 Ganciclovir Medac sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Ganciclovir Medac 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 Ganciclovir Medac 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>).