

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile**

(cefuroxima)

Esseti Farmaceutici S.r.l.

**Numero di AIC:** 041481

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile. Esso spiega come MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È MONACEF 1 G polvere per soluzione iniettabile E A COSA SERVE?**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale contenente il principio attivo cefuroxima disponibile in polvere per soluzione iniettabile contenente il principio attivo nel dosaggio 1 g.

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, CUROXIM, già autorizzato in Italia con 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 CUROXIM.

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini compresi i neonati (dalla nascita).

* Polmonite acquisita in comunità
* Riacutizzazione acuta di bronchite cronica
* Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite
* Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite
* Infezioni intra-addominali
* Profilassi contro le infezioni nella chirurgia gastrointestinale (inclusa quella esofagea), ortopedica, cardiovascolare e ginecologica (incluso il taglio cesareo)

Nel trattamento e nella prevenzione di infezioni nelle quali è molto probabile che siano riscontrati microrganismi anaerobici, cefuroxima deve essere somministrata con ulteriori agenti antibatterici appropriati.

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile?**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile nella confezione da 1 flaconcino può essere preso solo quando è prescritto dal medico con la ricetta (ricetta ripetibile).

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile nella confezione da 100 flaconcini può essere utilizzato esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile.

La dose giornaliera per adulti e bambini ≥ 40 kg è da 750 mg a 1,5 g due, tre o quattro volte al giorno (dose massima: 6 g al giorno).

La dose giornaliera per neonati e bambini piccoli > di 3 settimane è da 30 a 100 mg per ogni kg di peso corporeo del neonato o del bambino al giorno, suddivisi in tre o quattro dosi.

La dose giornaliera per neonati (dalla nascita a 3 settimane) è da 30 a 100 mg per ogni kg di peso corporeo del bambino al giorno, suddivisi in due o tre dosi.

Nei pazienti con funzione renale marcatamente compromessa si raccomanda che la dose di MONACEF venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta.

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile deve essere somministrato per iniezione endovenosa per un periodo da 3 a 5 minuti direttamente in vena o attraverso un tubo per gocciolamento o per infusione per un periodo da 30 a 60 minuti o per iniezione intramuscolare profonda.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

**3) COME FUNZIONA MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile?**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile, contiene il principio attivo cefuroxima, il cui codice ATC è J01DC02, che appartiene alla classe degli antibatterici per uso sistemico, cefalosporine di seconda generazione.

Cefuroxima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica a seguito dell’adesione alle proteine leganti la penicillina (*penicillin binding proteins* – PBP). Ciò comporta l’interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano) che porta alla lisi della cellula batterica e alla morte.

**4) COME È STATO STUDIATO MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile?**

Poiché MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale generico, ed essendo la forma da somministrare al paziente una soluzione iniettabile, è stato necessario effettuare studi di comparabilità chimico-farmaceutica rispetto al medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento CUROXIM, conformemente alle linee guida in materia. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile?**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile 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’ MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica, nella seduta del 7-12 luglio 2021, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento CUROXIM, i benefici di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile 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 (classe Cnn: Apposita sezione della classe di cui all’articolo 8, comma 10, lettera c) della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile?**

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 MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile**

Il **20 settembre 2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile 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 03/12/2021.

**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 Esseti Farmaceutici S.r.l.

l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile il 20.09.2021.

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile nella confezione da 1 flaconcino può essere preso solo quando è prescritto dal medico con la ricetta (ricetta ripetibile).

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile nella confezione da 100 flaconcini può essere utilizzato esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile.

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

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale generico contenente il principio attivo cefuroxima presente nel medicinale di riferimento CUROXIM, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Il principio attivo, avente codice ATC J01DC02, appartiene alla classe degli antibatterici per uso sistemico, cefalosporine di seconda generazione. Cefuroxima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica a seguito dell’adesione alle proteine leganti la penicillina (*penicillin binding proteins* – PBP). Ciò comporta l’interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano) che porta alla lisi della cellula batterica e alla morte.

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini compresi i neonati (dalla nascita).

* Polmonite acquisita in comunità
* Riacutizzazione acuta di bronchite cronica
* Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite
* Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite
* Infezioni intra-addominali
* Profilassi contro le infezioni nella chirurgia gastrointestinale (inclusa quella esofagea), ortopedica, cardiovascolare e ginecologica (incluso il taglio cesareo)

Nel trattamento e nella prevenzione di infezioni nelle quali è molto probabile che siano riscontrati microrganismi anaerobici, cefuroxima deve essere somministrata con ulteriori agenti antibatterici appropriati.

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

Poiché MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile, contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento CUROXIM è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da studi di comparabilità chimico-farmaceutica rispetto al medicinale di riferimento CUROXIM, conformemente alle linee guida in materia.

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.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile, 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.

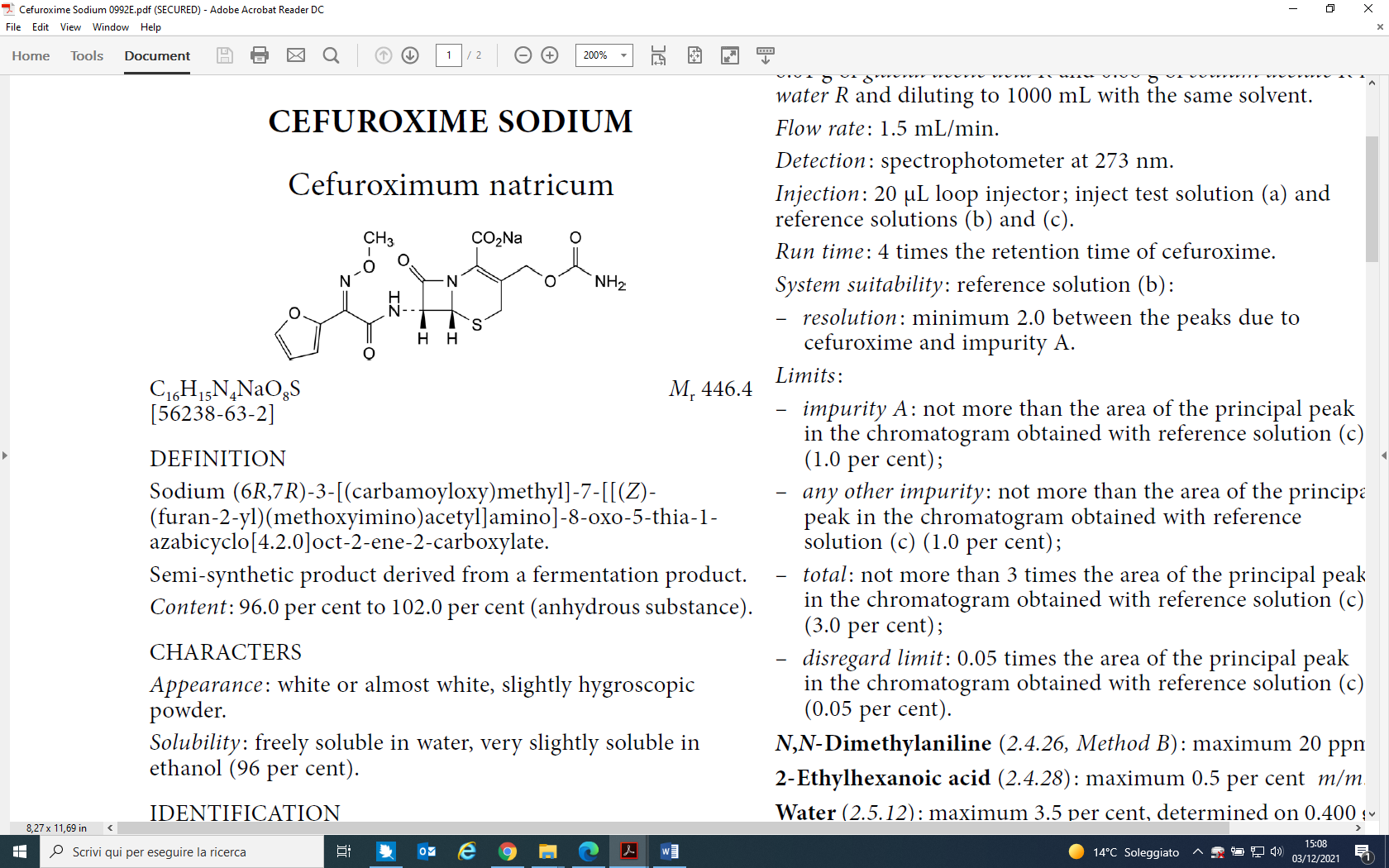
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**PRINCIPIO ATTIVO CEFUROXIMA SODICA**

**Nome Chimico:**

Sodium (6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[(Z)-(furan-2-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate.

Struttura



Formula molecolare: C16H15N4NaO8S

Peso molecolare: 446.4

CAS: 56238-63-2

Aspetto: Polvere da bianca a biancastra

Solubilità: molto solubile in acqua; molto poco solubile in etanolo al 96%

Il principio attivo cefuroxima è presente in Farmacopea Europea. Il produttore del principio attivo è titolare di un CEP.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in doppia sacca di polietilene racchiuse da una sacca multistrato (polietilene/nylon/alluminio/poliestere), ciascuna sigillata sotto vuoto, come riportato nel CEP.

Il retest period della sostanza attiva stabilito dal fabbricante di prodotto finito di 3 anni, se conservata a 2-8°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale contenente il principio attivo cefuroxima ed è disponibile come polvere per soluzione iniettabile nel dosaggio del principio attivo di 1 g.

La polvere appare di colore da bianco a biancastro.

Non vi sono eccipienti

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche rispetto al medicinale di riferimento. 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 processo 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 tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte.

**Contenitore**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è confezionato in flaconcini di vetro incolore tipo III con tappo di gomma butilica e capsula di alluminio.

**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 la condizione “Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce”.

Il prodotto in sospensione deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione con il volume indicato di solvente.

Il prodotto in soluzione è stabile per 5 ore se conservato a temperatura inferiore ai 25°C e per 48 ore se conservato a 4°C.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento CUROXIM è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini compresi i neonati (dalla nascita).

• Polmonite acquisita in comunità

• Riacutizzazione acuta di bronchite cronica

• Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite

• Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite

• Infezioni intra-addominali (vedere paragrafo 4.4)

• Profilassi contro le infezioni nella chirurgia gastrointestinale (inclusa quella esofagea), ortopedica, cardiovascolare e ginecologica (incluso il taglio cesareo)

Nel trattamento e nella prevenzione di infezioni nelle quali è molto probabile che siano riscontrati microrganismi anaerobici, cefuroxima deve essere somministrata con ulteriori agenti antibatterici appropriati.

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

**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 cefuroxima è ben conosciuta. Non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di cefuroxima è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale CUROXIM autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da studi di comparabilità chimico-fisica che hanno confrontato le caratteristiche di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile con quelle del medicinale di riferimento CUROXIM, conformemente alle linee guida in materia.

**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 MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è ben conosciuto.

**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 MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Rischi importanti identificati** | - Storia di ipersensibilità alle cefalosporine o ipersensibilità grave (reazione anafilattica) ad altri agenti beta-lattamici (penicilline, monobattami o carbapenemi)  - Colite associata agli antibiotici  - Reazione cutanea grave come la Sindrome di Steve-Johnson  - Necrolisi epidermica tossica  - Reazioni ematologiche gravi (Leucopenia, trombocitopenia, e anemia emolitica)  - Nefrotossicità con uso concomitante con potenti diuretici, aminoglicosidi e anfotericina  - Proliferazione eccessiva di microorganismi non suscettibili  - Interferenza con esami diagnostici  - Reazione di Jarisch Herxheimer |
| **Rischi importanti potenziali** | - Esposizione durante gravidanza e allattamento  - Uso nella compromissione renale |
| **Informazioni mancanti** | - Uso nella compromissione epatica  - Effetto sulla fertilità |

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 MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile 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 MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di comparabilità chimico-fisica confermano che MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile e il medicinale di riferimento CUROXIM sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>).