

**Relazione di Valutazione**

**ARQUETA**

(Netilmicina)

**Genetic**

**Numero di AIC: 042865**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Arqueta è un medicinale contenente il principio attivo netilmicina ed è disponibile in collirio, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione dello 0,3%.

Arqueta è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Nettacin collirio.

Arqueta si usa per trattare le infezioni esterne dell’occhio causate da microrganismi (germi) sensibili alla netilmicina.

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

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

La dose raccomandata è una o due gocce nell’occhio o nel sacco congiuntivale tre volte al giorno.

**3) COME FUNZIONA Arqueta?**

Arqueta, il cui codice ATC è S01AA23, contiene il principio attivo netilmicina che è un antibiotico aminoglicosidico semisintetico ad ampio spettro. E’ attivo, a basse concentrazioni, nei confronti di diversi batteri patogeni Gram negativi e Gram positivi.

**4) COME È STATO STUDIATO Arqueta?**

Poiché Arqueta è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica), non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Arqueta 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’ Arqueta E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 maggio 2017 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Nettacin collirio, i benefici di Arqueta siano 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Arqueta.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Arqueta**

Il 1 agosto 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Arqueta.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Arqueta 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 11.09.2017

**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 l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Arqueta il 1 agosto 2017.

Arqueta 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.

Arqueta è un medicinale generico contenente il principio attivo netilmicina presente nel medicinale di riferimento Nettacin collirio, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Arqueta, il cui codice ATC è S01AA23, contiene il principio attivo netilmicina che è un antibiotico aminoglicosidico semisintetico ad ampio spettro. E’ attivo, a basse concentrazioni, nei confronti di diversi batteri patogeni Gram negativi e Gram positivi, compresi i ceppi gentamicino-resistenti. L’antibiotico è infatti, a differenza della gentamicina, insensibile all’azione degli enzimi batterici inattivanti fosforilanti e adenilanti.

La netilmicina esplica un effetto battericida rapido, determinando errori nella traduzione dell’mRNA e quindi l’inserimento di aminoacidi sbagliati nella catena polipeptidica in formazione.

Arqueta è utilizzato per il trattamento topico delle infezioni oculari esterne e degli annessi causate da germi sensibili alla netilmicina, inclusi i germi produttori di enzimi adenilanti e fosforilanti.

Poiché Arqueta contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Nettacin collirio è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Arqueta è somministrato come collirio (soluzione oftalmica), è stata concessa 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 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 Arqueta 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 NETILMICINA SOLFATO**

Nome chimico: Bis[2-deoxy-6-*O*-[3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)-β-l-arabinopyranosyl]-4-*O*-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-d-*glycero*-hex-4-enopyranosyl)-1-*N*-ethyl-d-streptamine] pentasulfate

Struttura:

# P:\_dp\903\XML-IN\Images\CF1351-B.tif

# Formula molecolare: C42H92N10O34S5

Peso molecolare: 1442 g/mol

# CAS: [56391-57-2]

Aspetto: polvere molto igroscopica, bianca o giallo-bianca

Solubilità: molto solubile in acqua, praticamente insolubile in acetone e in etanolo (96 per cento).

Il principio attivo netilmicina 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 2 anni quando il principio attivo è conservato a temperatura non superiore a 5°C in contenitore di poliestere/alluminio/polietilene contenuto in buste di polietilene e successivamente in scatole di cartone.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Arqueta è disponibile come collirio, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione dello 0,3%; il collirio è confezionato in un flacone multidose con conservante e in contenitori monodose senza conservante.

Gli eccipienti del medicinale in contenitore monodose sono i seguenti: sodio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Gli eccipienti del medicinale in flacone multidose sono i seguenti: sodio cloruro, benzalconio cloruro, sodio idrossido, 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 alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze 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 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**

Arqueta è confezionato in contenitori monodose e in flacone multidose di polietilene a bassa densità. 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 con conservazione a temperatura non superiore a 30°C; dopo la prima apertura del flacone multidose, il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Arqueta è utilizzato per il trattamento topico delle infezioni oculari esterne e degli annessi causate da germi sensibili alla netilmicina, inclusi i germi produttori di enzimi adenilanti e fosforilanti.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di netilmicina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Arqueta contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Nettacin collirio 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 Arqueta è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Arqueta è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**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 Arqueta.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Reazioni di ipersensibilità * Fenomeni di resistenza per uso prolungato |
| Rischi importanti potenziali | * Fenomeni di irritazione/ipersensibilità per uso prolungato * Rischio di nefro- e oto-tossicità per somministrazione concomitante con antibiotici nefro- e ototossico * Uso in gravidanza * Uso in allattamento * Reazioni di ipersensibilità al conservante Benzalconio (confezione multidose) |
| Informazioni mancanti | * Uso in pazienti con insufficienza epatica * Uso in pazienti con insufficienza renale * Uso in età pediatrica |

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 Arqueta sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Arqueta 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 Arqueta 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>).