

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**GABESATO MESILATO BIOFER**

(Gabesato Mesilato)

**BIOFER**

**Numero di AIC: 043721**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Gabesato Mesilato Biofer E A COSA SERVE?**

Gabesato Mesilato Biofer è un medicinale contenente il principio attivo gabesato mesilato ed è disponibile in una confezione contenente un flaconcino di polvere pari a 100 mg di principio attivo e una fiala di solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

Gabesato Mesilato Biofer è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento” , Foy, già autorizzato in Italia. 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 Foy.

Gabesato Mesilato Biofer è utilizzato per trattare l’infiammazione del pancreas (pancreatite acuta). La pancreatite acuta è associata alla esagerata o incontrollata liberazione degli enzimi che degradano le proteine da parte del pancreas (ghiandola coinvolta nei processi digestivi).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Gabesato Mesilato Biofer?**

Gabesato Mesilato Biofer è per esclusivo uso in ospedali e case di cura.

All’inizio del trattamento la dose raccomandata giornaliera è di 100-300 mg di gabesato mesilato. Il medico adatterà successivamente la dose a seconda della sintomatologia del paziente.

Peri soggetti anziani le dosi possono essere ridotte dal medico.

Il medicinale è somministrato, dopo opportuna diluizione in un idoneo solvente, mediante infusione in vena.

**3) COME FUNZIONA Gabesato Mesilato Biofer?**

Gabesato Mesilato Biofer, il cui codice ATC è B02AB, contiene il principio attivo gabesato mesilato che appartiene alla categoria degli inibitori di enzimi prodotti dal pancreas detti proteasi che intervengono nel metabolismo delle proteine. Nell’infiammazione del pancreas (pancreatite acuta) si evidenzia una produzione incontrollata di proteasi da parte del pancreas e il gabesato mesilato si è dimostrato utile nell’inibire l’azione esagerata di questi enzimi  che sono la principale causa del danno del pancreas nella pancreatite acuta.

**4) COME È STATO STUDIATO Gabesato Mesilato Biofer?**

Poiché Gabesato Mesilato Biofer è un medicinale generico ed essendo somministrato come soluzione per infusione con la stessa composizione del medicinale di riferimento Foy non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Gabesato Mesilato Biofer?**

Gabesato Mesilato Biofer 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’ Gabesato Mesilato Biofer E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Foy, i benefici di Gabesato Mesilato Biofer 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 Gabesato Mesilato Biofer?**

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 Gabesato Mesilato Biofer.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Gabesato Mesilato Biofer**

Il 20 gennaio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Gabesato Mesilato Biofer.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Gabesato Mesilato Biofer 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 27.07.2016

**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 Biofer l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Gabesato Mesilato Biofer il 20 gennaio 2017.

Gabesato Mesilato Biofer è per esclusivo uso in ospedali e case di cura.

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

Gabesato Mesilato Biofer è un medicinale generico contenente il principio attivo gabesato mesilato presente nel medicinale di riferimento Foy, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Gabesato Mesilato Biofer, il cui codice ATC è B02AB, contiene il principio attivo gabesato mesilato che appartiene alla categoria degli inibitori delle proteasi seriniche, sostanze prodotte in vari distretti dell'organismo che interessano il metabolismo delle proteine.

Il gabesato mesilato si è dimostrato particolarmente attivo quale inibitore nei riguardi di tripsina, fosfolipasi A, plasmina, callicreina e trombina, interferendo favorevolmente sull’iperproteasemia pancreatica, sul sistema della fibrinolisi, della coagulazione e delle chinine. L’effetto è un miglioramento della sintomatologia della pancreatite acuta.

Gabesato Mesilato Biofer è utilizzato nel trattamento della pancreatite acuta.

Poiché Gabesato Mesilato Biofer contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Foy è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Gabesato Mesilato Biofer è somministrato come soluzione per infusione nella stessa composizione del medicinale di riferimento Foy, è stato possibile concedere l’esenzione della 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 europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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 Gabesato Mesilato Biofer 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 Gabesato Mesilato**

Nome chimico: Ethyl 4-(6-guanidinohexanoyloxy)benzoate monomethanesulfonate.

Struttura:



Formula molecolare: C16H23N3O4 · CH4O3S

Peso molecolare: 417.48 g/mol

# CAS: [56974-61-9]

# Aspetto: cristalli bianchi o polvere cristallina bianca

Solubilità: molto solubile in acqua e solubile in etanolo e praticamente insolubile in dietiletere

Il principio attivo gabesato mesilato non è presente in Farmacopea Europea e il produttore proposto 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 controllati 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 doppie buste in PE sigillate con saldatura termica ; queste buste sono messe in sacchetti costituiti di poliammide-alluminio-polietilene poi sigillate con saldatura termica

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 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Gabesato Mesilato Biofer è disponibile in una confezione contenente un flaconcino di principio attivo in forma di polvere nella quantità di 100 mg e una fiala di solvente.

Gli eccipienti presenti nel flaconcino di polvere sono sodio cloruro, acido acetico glaciale e acqua per preparazioni iniettabili.

Il solvente è 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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Foy.

Sono stati forniti dati comparativi relativi 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 solvente 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**

La polvere è confezionata in un flaconcino di vetro di tipo I; il solvente in una fiala di vetro di tipo I. 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 3 anni.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Gabesato Mesilato Biofer è indicato per trattare la pancreatite acuta.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di gabesato mesilato è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Gabesato Mesilato Biofer contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Foy 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 Gabesato Mesilato Biofer è ben conosciuto; inoltre è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Gabesato Mesilato Biofer 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 Gabesato Mesilato Biofer.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Reazioni anafilattiche associate a shock causate da possibile ipersensibilità al principio attivo  Leucopenia, granulocitopenia, aumento della tendenza al sanguinamento (riduzione del tempo di tromboplastina parziale)  Ulcere necrotiche, flebite ed irrigidimento del vaso stesso nella sede di iniezioni. |
| Rischi importanti potenziali | Leucemia della cute in pazienti affetti da Leucemia mieloide acuta  Rischio di alterazioni delle funzioni fisiologiche nei pazienti anziani  Rischi potenziali per il feto in donne che hanno assunto il farmaco in gravidanza |
| Informazioni mancanti | Uso in pazienti pediatrici  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 Gabesato Mesilato Biofer sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Gabesato Mesilato Biofer 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 Gabesato Mesilato Biofer 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>).