

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**JITIDE**

(timalfasina)

**Lyomark Pharma**

**Numero di AIC:** **044516**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Jitide è un medicinale contenente il principio attivo timalfasina (timosina alfa-1) ed è disponibile come soluzione iniettabile; la confezione contiene un flaconcino di polvere con 1,6 mg di principio attivo e una fiala di solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

Jitide è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Zadaxin.

Jitide si usa negli adulti come coadiuvante della vaccinazione antinfluenzale in soggetti immunocompromessi.

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

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

La dose raccomandata negli adulti è di una somministrazione giornaliera per via intramuscolare o sottocutanea per due volte a settimana per 4 settimane; la prima dose è somministrata alla data della prima vaccinazione antinfluenzale. E’ possibile ripetere il trattamento, con lo stesso schema, cominciando dalla seconda vaccinazione antinfluenzale, dalla ottava settimana per ulteriori 4 settimane.

Il contenuto del flaconcino deve essere disciolto nel solvente presente nella fiala annessa alla confezione. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (età inferiore a 18 anni) in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state definite in questa fascia di età.

**3) COME FUNZIONA Jitide?**

Jitide, il cui codice ATC è L03AX, contiene il principio attivo timalfasina (timosina alfa-1) che è un polipeptide simile nella struttura ad un ormone naturale, la timosina, che ha una funzione di stimolazione del sistema immunitario, mediante la stimolazione della formazione e maturazione delle cellule T del sistema immunitario.

**4) COME È STATO STUDIATO Jitide?**

Poiché Jitide è un medicinale generico ed è somministrato come soluzione iniettabile, non è stato necessario effettuare ulteriori prove cliniche.

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

Jitide 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’ Jitide E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella riunione del 7-9 novembre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zadaxin, i benefici di Jitide 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Jitide.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Jitide**

Il 20 dicembre 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Jitide.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Jitide 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 18.10.2016

**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 Lyomark Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per Jitide il 20 dicembre 2016.

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

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

Jitide è un medicinale, il cui codice ATC è L03AX, contenente il principio attivo timalfasina (timosina alfa-1). La timosina alfa-1 è un polipeptide sintetico costituito da 28 aminoacidi, identico per struttura molecolare alla timosina alfa-1 naturale, isolata originariamente dalla timosina frazione 5. Si tratta di un ormone timico pleiotropico capace di agire come immunomodulatore

Jitide è indicato come adiuvante della vaccinazione anti-influenzale in soggetti immunocompromessi.

Poiché Jitide contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zadaxin è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Inoltre, poiché Jitide è somministrato come soluzione iniettabile 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.

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 Jitide 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 TIMALFASINA (TIMOSINA ALFA-1)**

Nome chimico: N-Acetyl-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH.

Formula molecolare: C129H215N33O55

Peso molecolare: 3108.28 g/mol

CAS: [62304-98-7]

Aspetto: polvere bianca o biancastra con scaglie quasi sciolte

Solubilità: solubile in acido trifluoroacetico, leggermente soluble in acqua e in acido acetico 1%, insolubile in acetonitrile e in metanolo.

Il principio attivo timalfasina non è presente in Farmacopea Europea e il produttore di principio attivo non ha presentato un ASMF in quanto tutte le informazioni, anche quelle riservate, sono state fornite dal titolare del medicinale.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli 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 nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata. 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 una sacca di polietilene a bassa densità ricoperta di un foglio di alluminio laminato. 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 18 mesi con conservazione a -20°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Jitide è disponibile come polvere e solvente per soluzione iniettabile: la polvere è contenuta in un flaconcino con 1,6 mg di principio attivo timalfasina; il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) è contenuto in una fiala.

Gli eccipienti del flaconcino di polvere sono mannitolo, disodio fosfato anidro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato.

L’eccipiente della fiala 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.

**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**

La polvere di Jitide è confezionata in un flaconcino in vetro neutro tipo I con tappo in gomma e ghiera di alluminio; il solvente è confezionato in una fiala di vetro 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 18 mesi con conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Jitide è utilizzato come adiuvante della vaccinazione anti-influenzale in soggetti immunocompromessi.

**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>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di timalfasina è ben conosciuta; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi.

**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 Jitide è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Jitide è somministrato come soluzione iniettabile.

**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 Jitide.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Utilizzo in pazienti con storia di patologie autoimmuni * Utilizzo in pazienti con storia di reazioni atopiche e allergiche (diverse da quelle al p.a.) * Uso concomitante di farmaci che agiscono sulla funzione dei linfociti (bloccanti e stimolanti) |
| Rischi importanti potenziali | * Dolore alla sede di iniezione |
| Informazioni mancanti | * Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni); * Gravidanza e 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 Jitide sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Jitide 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 Jitide è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

La letteratura pubblicata supporta la sicurezza e l’efficacia del medicinale nelle indicazioni proposte.

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>)