

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

**CEMIB**

(Tobramicina e desametasone)

**Genetic**

**Numero di AIC: 045393**

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

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

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

Cemib è un medicinale contenente i principi attivi tobramicina e desametasone ed è disponibile in collirio (soluzione oftalmica) e gocce auricolari (soluzione auricolare) ad una concentrazione di tobramicina di 3 mg/ml e di desametasone di 1 mg/ml.

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

Il collirio è utilizzato negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi nel trattamento delle infiammazioni oculari quando è necessario un corticosteroide e quando esista un’infezione oculare o il rischio di infezioni oculari.

Le gocce auricolari si usano negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi per il trattamento delle infiammazioni del condotto uditivo esterno quando si ritenga necessario l’impiego di un corticosteroide, in presenza di infezione causata da batteri sensibili alla tobramicina o quando esista il rischio di un’infezione.

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

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

La dose raccomandata per il collirio negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi è di 1 o 2 gocce 4-5 volte al giorno.

La dose raccomandata per le gocce auricolari è di quattro gocce tre volte al giorno da instillare nel condotto uditivo esterno.

**3) COME FUNZIONA CEMIB?**

Cemib, il cui codice ATC per il collirio è S01CA01 e per le gocce auricolari è S02CA06, contiene i principi attivi tobramicina e desametasone: la tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico a rapida attività battericida che inibisce la sintesi nelle cellule batteriche, e il successivo assemblaggio, di proteine necessarie alla vita del batterio; il desametasone è un corticosteroide moderatamente potente che sopprime la risposta infiammatoria e i sintomi associati.

**4) COME È STATO STUDIATO CEMIB?**

Poiché Cemib è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) e gocce auricolari (soluzione auricolare) con stessa composizione del medicinale di riferimento (l’unica differenza sta nella salificazione del desametasone, presente come base libera nel medicinale di riferimento e come sale sodio fosfato in CEMIB), non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Cemib è un medicinale generico ed è terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ CEMIB E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 14-16 Ottobre 2019 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Tobradex, i benefici di Cemib 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 (C).

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

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 Cemib.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A CEMIB**

Il **28.07.2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Cemib.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Cemib 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 09.12.2021.

**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 Genetic l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Cemib il 28.07.2021.

Cemib 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.

Cemib è un medicinale generico contenente i principi attivi tobramicina e desametasone presenti nel medicinale di riferimento Tobradex, autorizzato in Italia da più di 10 anni. Cemib, come il medicinale di riferimento Tobradex, è disponibile in collirio (soluzione oftalmica) e gocce auricolari (soluzione auricolare) ad una concentrazione di tobramicina di 3 mg/ml e di desametasone di 1 mg/ml.

Cemib, il cui codice ATC per il collirio è S01CA01 e per le gocce auricolari è S02CA06, contiene i principi attivi tobramicina e desametasone in associazione. La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico ad ampio spettro, attivo nei confronti di diversi batteri patogeni Gram negativi e Gram positivi.

La tobramicina inibisce la crescita batterica attraverso il blocco della sintesi delle proteine.

Il desametasone sopprime la risposta infiammatoria e i sintomi associati.

Cemib collirio si usa negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi per il trattamento delle infiammazioni degli occhi quando è necessario un corticosteroide e quando c’è un’infezione dell’occhio o il rischio di infezioni all’occhio.

Cemib gocce auricolari si usa negli adulti e nei bambini di età superiore ai 2 anni per il trattamento delle infiammazioni del condotto uditivo esterno (otite esterna) quando è necessario l’impiego di un corticosteroide, in presenza di infezioni causate da batteri sensibili alla tobramicina o quando esiste il rischio di un’infezione.

Poiché Cemib contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Tobradex è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Poiché Cemib è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) e gocce auricolari (soluzione auricolare) con stessa composizione del medicinale di riferimento (l’unica differenza sta nella salificazione del desametasone, presente come base libera nel medicinale di riferimento e come sale sodio fosfato in CEMIB), non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO Tobramicina**

Nome chimico: 4-*O*-(3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-deoxy-6-*O*-(2,6-diamino-2,3,6-trideoxy-α-D-*ribo*-hexopyranosyl)-L-streptamine

Struttura:

# 

# Formula molecolare: C18H37N5O9

Peso molecolare: 467.5 g/mol

# CAS: 32986-56-4

Aspetto: polvere di colore da quasi bianco a bianco

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

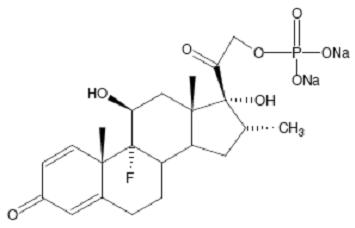
Il principio attivo tobramicina è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è di 5 anni quando il principio attivo è conservato in una busta di polietilene posta in una busta in lamina di alluminio con gel di silice come essiccante tra le due buste.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO desametasone sodio fosfato**

Nome chimico: 9-Fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl disodium phosphate.

Struttura:



Formula molecolare: C22H28FNa2O8P

Peso molecolare: 516.41 g/mol

CAS: [2392-39-4]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca, molto igroscopica.

Solubilità: molto solubile in acqua, leggermente solubile in etanolo, praticamente insolubile in diclorometano.

Il principio attivo desametasone sodio fosfato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for Quality of Medicnals – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è una doppia busta in polietilene posta con essiccante in contenitore di polietilene.

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 2 anni, conservando il principio attivo a 2-8°C ed utilizzando gel di silice come essiccante.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Cemib è disponibile come collirio, soluzione e come gocce auricolari, soluzione contenente i principi attivi Tobramicina e desametasone rispettivamente alla concentrazione di 3 mg/ml e 1 mg/ml; sia il collirio che le gocce auricolari sono confezionate in un flacone multidose con conservante e in contenitori monodose senza conservante.

Gli eccipienti del medicinale in contenitore monodose sono i seguenti: Tyloxapol, disodio edetato, sodio solfato anidro, sodio cloruro, acido solforico (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

Gli eccipienti del medicinale in flacone multidose sono i seguenti: tyloxapol, benzalconio cloruro, disodio edetato, sodio solfato anidro, sodio cloruro, acido solforico (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, eccetto il tyloxapol che viene controllato in accordo alla Farmacopea degli Stati Uniti d’America mediante adeguati controlli e relativi metodi di analisi.

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 (densità, pH ed osmolarità) 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**

Cemib è confezionato in contenitori monodose e in flacone multidose di polietilene a bassa densità con contagocce. 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; 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 Cemib è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Cemib dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Cemib contiene principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Tobradex è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Cemib collirio, soluzione è indicato per il trattamento delle infiammazioni oculari quando è necessario un corticosteroide e quando esista un’infezione oculare o il rischio di infezioni oculari.

Cemib gocce auricolari è indicato per il trattamento delle infiammazioni del condotto uditivo esterno (otite esterna) quando è necessario l’impiego di un corticosteroide, in presenza di infezioni causate da batteri sensibili alla tobramicina o quando esiste il rischio di un’infezione.

Cemib si usa nelle suddette indicazioni terapeutiche negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi.

Poiché Cemib contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Tobradex è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Poiché Cemib è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) e gocce auricolari (soluzione auricolare) con stessa composizione del medicinale di riferimento (l’unica differenza sta nella salificazione del desametasone, presente come base libera nel medicinale di riferimento e come sale sodio fosfato in CEMIB), non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**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 tobramicina e desametasone è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di tobramicina e desametasone è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Cemib contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale Tobradex 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 dei principi attivi di Cemib è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Cemib è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) o gocce auricolari (soluzione) 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 Cemib.

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

Collirio

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Rischi importanti identificati | |  | | --- | | * Ipertensione oculare/glaucoma (associato ad un utilizzo a lungo termine) * Cataratta suttocapsulare posteriore (associato ad un utilizzo a lungo termine) * Infezioni della cornea causate da funghi * Ispessimento della sclera, midriasi, rilassamento delle palpebre (palpebre cadenti) (associato ad un utilizzo a lungo termine) | |
| Rischi importanti potenziali | * Reazioni di ipersensibilità al conservante benzalconio cloruro (formulazione multidose) * Ipersensibilità: eritema della congiuntiva, prurito oculare e gonfiore * Infezioni dell’occhio (associato ad un utilizzo a lungo termine) |
| Informazioni mancanti | * Esposizione durante la gravidanza e l’allattamento * Uso nella popolazione pediatrica * Effetti sulla fertilità |

Gocce auricolari

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Rischi importanti identificati | |  | | --- | | * Iposurrenalismo * Uso nei bambini < 2 anni * Effetti corticosteroidi nei bambini | |
| Rischi importanti potenziali | * Resistenza batterica (associata ad un utilizzo a lungo termine) * Nefrotossicità e ototossicità (indotte dalla co-somministrazione di antibiotici aminoglicosidi e diuretici) * Reazioni di ipersensibilità al conservante benzalconio cloruro (formulazione multidose) |
| Informazioni mancanti | * Esposizione durante la gravidanza e 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 Cemib sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Cemib 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 Cemib 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>).