****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ZICLOR**

Betametasone/Cloramfenicolo

1 mg/g / 2,5 mg/g gel oftalmico

**ALFA INTES Industria Terapeutica Splendore S.r.l.**

**Numero di AIC: 048192**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

ZICLOR è un medicinale contenente i principi attivi betametasone e cloramfenicolo ed è disponibile come gel oftalmico contenente i principi attivi rispettivamente nel dosaggio di 1 mg/g e 2,5 mg/g.

ZICLOR è indicato nelle infezioni oftalmiche non purulente da germi sensibili al cloramfenicolo quando sia utile associare l’azione antinfiammatoria del betametasone. In particolare: flogosi del segmento anteriore dell’occhio, specie post-operatorie, congiuntiviti batteriche ed allergiche, iridocicliti acute.

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 ZICLOR.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO ZICLOR?**

ZICLOR è un medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR).  
La dose raccomandata è di un’applicazione da 2 a 3 volte al giorno o secondo prescrizione medica. In caso di terapia concomitante con altri medicinali topici ad uso locale/oculare, si devono attendere da 10 a 15 minuti prima delle instillazioni degli altri medicinali. Il gel oftalmico deve essere applicato nel sacco congiuntivale come mostrato nel foglio illustrativo. Il medicinale deve essere usato seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. In caso di dubbi, il paziente deve consultare il medico o il farmacista.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di ZICLOR sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/).

**3) COME FUNZIONA ZICLOR?**   
ZICLOR, il cui codice ATC è S01CA05, contiene i principi attivi betametasone e cloramfenicolo in associazione. Il betametasone è un corticosteroide con attività antinfiammatoria 8 volte superiore a quella del prednisolone. Determina una rapida remissione della componente infiammatoria sia essa determinante la patologia o concomitante a forme infette. Il cloramfenicolo è un antibiotico a largo spettro d’azione, che agisce su germi gram-positivi e gram-negativi, con attività batteriostatica.

**4) COME È STATO STUDIATO ZICLOR?**

Poiché ZICLOR è un medicinale generico ed è formulato come gel oftalmico, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ZICLOR?**

ZICLOR è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ ZICLOR È STATO APPROVATO?**   
La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 14, 15 e 16 ottobre 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di ZICLOR 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 ZICLOR?**

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 ZICLOR.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ZICLOR**

Il 24 febbraio 2021 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ZICLOR.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ZICLOR 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 30/04/2021.

****

**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 l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ZICLOR il 24 febbraio 2021.

ZICLOR è un medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR).

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale ZICLOR è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

ZICLOR, il cui codice ATC è S01CA05, contiene i principi attivi betametasone e cloramfenicolo. Il betametasone è un corticosteroide con attività antinfiammatoria 8 volte superiore a quella del prednisolone. Determina una rapida remissione della componente infiammatoria sia essa determinante la patologia o concomitante a forme infette. Il cloramfenicolo è un antibiotico a largo spettro d’azione, che agisce su germi gram-positivi e gram-negativi, con attività batteriostatica.   
  
ZICLOR è disponibile come gel oftalmico contenente 1 mg/g di betametasone e 2,5 mg/g di cloramfenicolo. ZICLOR è indicato nelle infezioni oftalmiche non purulente da germi sensibili al cloramfenicolo quando sia utile associare l’azione antinfiammatoria del betametasone. In particolare: flogosi del segmento anteriore dell’occhio, specie post-operatorie, congiuntiviti batteriche ed allergiche, iridocicliti acute.  
  
Poiché ZICLOR contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento BETABIOPTAL è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché ZICLOR è somministrato come gel oftalmico, contenente gli stessi principi attivi e alla stessa concentrazione di BETABIOPTAL, 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 regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

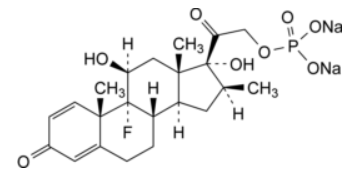
Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO BETAMETASONE SODIO FOSFATO**

Nome chimico: Disodium 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl phosphate

Struttura:



Formula molecolare: C22H28FNa2O8P

Peso molecolare: 516,4 g/mol

CAS: [151-73-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca, molto igroscopica

Solubilità: ampiamente solubile in acqua, leggermente solubile in etanolo (96%), praticamente insolubile in cloruro di metilene

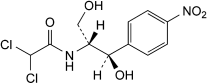
Il principio attivo betametasone sodio fosfato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO CLORAMFENICOLO**

Nome chimico: 2,2-dichloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C11H12Cl2N2O5

Peso molecolare: 323,1 g/mol

# CAS: [56-75-7]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o bianca-gialla

Solubilità: leggermente solubile in acqua e in etere, abbastanza solubile in etanolo (96%) e glicol propilene

Il principio attivo cloramfenicolo è presente in Farmacopea Europea; 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.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ZICLOR è disponibile come gel contenente i principi attivi betametasone e cloramfenicolo rispettivamente alla concentrazione di 1 mg/g (pari a 1,316 mg/g di betametasone sodio fosfato) e 2,5 mg/g; il gel è confezionato in un flacone multidose con conservanti e in contenitori monodose senza conservanti. Gli eccipienti del medicinale in contenitore monodose sono: macrogol 300, alcool polivinilico, carbomer, edetato bisodico, sodio idrossido 2M, acqua depurata.

Gli eccipienti del medicinale in flacone multidose sono: macrogol 300, alcool polivinilico, carbomer, edetato bisodico, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, sodio idrossido 2M, acqua depurata.

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie 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**

ZICLOR 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 per il prodotto integro pari a 2 anni, da conservare in frigorifero a temperatura 2-8°C; dopo la prima apertura del flacone multidose, il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni, da conservare a temperatura inferiore a 25°C.   
I contenitori monodose dopo la prima apertura della busta di alluminio in cui sono confezionati, devono essere conservati a temperatura inferiore a 25°C ed utilizzati entro 10 giorni; trascorso tale periodo i contenitori devono essere eliminati. Il medicinale contenuto all’interno del contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l’apertura del flaconcino e il medicinale residuo deve essere eliminato.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto ZICLOR contiene principi attivi noti e di uso consolidato. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche dei principi attivi betametasone e cloramfenicolo sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

ZICLOR è indicato nelle infezioni oftalmiche non purulente da germi sensibili al cloramfenicolo quando sia utile associare l’azione antinfiammatoria del betametasone. In particolare: flogosi del segmento anteriore dell’occhio, specie post-operatorie, congiuntiviti batteriche ed allergiche, iridocicliti acute.

**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>/).

**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 ZICLOR sono ben conosciuti. Inoltre, inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto ZICLOR è somministrato come gel oftalmico, con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È 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 ZICLOR.

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 per ZICLOR non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * [Ipertensione](https://www.torrinomedica.it/argomentimedici/ipertensione/ipertensione_01.asp) endoculare * Micosi dell’occhio * Blefariti purulente ed erpetiche * Resistenza batterica * Ipoplasia midollare * Sensibilizzazione cutanea |
| Rischi importanti potenziali | * Glaucoma * Cataratta subcapsulare posteriore * Assottigliamento della cornea |
| Informazioni mancanti | * Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione * Gravidanza * Fertilità |

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ZICLOR sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di ZICLOR 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 ZICLOR 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>/).