

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**CEXIDAL**

(ciprofloxacina e fluocinolone acetonide 3 mg/ml + 0,25 mg/ml gocce auricolari soluzione in contenitore monodose)

**INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH**

**Numero di AIC: 037231**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per CEXIDAL in contenitore monodose. Esso spiega come CEXIDAL in contenitore monodose è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare CEXIDAL in contenitore monodose.

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

**1) CHE COS’È CEXIDAL in contenitore monodose E A COSA SERVE?**

CEXIDAL in contenitore monodose è un medicinale contenente i principi attivi ciprofloxacina (nella forma di idrocloruro) e fluocinolone acetonide ed è disponibile come:

gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose contenenti i principi attivi alla concentrazione di 3 mg/ml e 0,25 mg/ml.

CEXIDAL in contenitore monodose è indicato nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia). Il medico terrà in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO CEXIDAL in contenitore monodose?**

CEXIDAL in contenitore monodose può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata giornaliera è di 1 contenitore monodose da applicare nel canale dell’orecchio interessato per due volte al giorno per 7 giorni.

Il contenuto di un contenitore va applicato nell’orecchio interessato seguendo attentamente le istruzioni riportate nel Foglio Illustrativo.

**3) COME FUNZIONA CEXIDAL in contenitore monodose?**

CEXIDAL in contenitore monodose, il cui codice ATC è S02CA05, contiene il principio attivo ciprofloxacina, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antibiotici fluorochinolonici, utilizzati per il trattamento delle infezioni causate da batteri e il principio attivo fluocinolone acetonide, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati corticosteroidi, utilizzati per alleviare le infiammazioni e le allergie.

**4) COME È STATO STUDIATO CEXIDAL in contenitore monodose?**

Sono state effettuate diverse prove non cliniche e cliniche che hanno dimostrato l’efficacia e la sicurezza del ciprofloxacina e fluocinolone acetonide, quando assunti per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia) nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni. In due studi clinici, l’associazione ciprofloxacina + fluocinolone acetonide è stata più efficace dei singoli componenti (ciprofloxacina e fluocinolone) nel migliorare l’otorrea (cioè la fuoriuscita di secrezioni dall’orecchio) in pazienti di età compresa tra 6 mesi e 12 anni con otite media acuta con catetere di timpanostomia.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI CEXIDAL in contenitore monodose?**

I dati presentati a supporto dell’autorizzazione all’immissione in commercio di CEXIDAL in contenitore monodose hanno dimostrato che i benefici per l’uso di CEXIDAL in contenitore monodose quando assunto per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia) nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni sono superiori ai suoi rischi. Pertanto il rapporto beneficio/rischio è stato considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio di CEXIDAL in contenitore monodose. I più comuni effetti indesiderati riscontrati con CEXIDAL in contenitore monodose sono alterazione del gusto (disgeusia) e dolore, fastidio o prurito all’orecchio

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con CEXIDAL in contenitore monodose si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ CEXIDAL in contenitore monodose E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 4, 5 e 6 ottobre 2022, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente i benefici di CEXIDAL in contenitore monodose 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 CEXIDAL in contenitore monodose?**

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 CEXIDAL in contenitore monodose.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A CEXIDAL in contenitore monodose**

Il **10 agosto 2023** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di CEXIDAL in contenitore monodose.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con CEXIDAL in contenitore monodose 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 30/11/2023.

**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 Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale denominato CEXIDAL in contenitore monodose il **10 agosto 2023**.

CEXIDAL in contenitore monodose può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10b della Direttiva 2001/83/CE e s.m.i. (domanda di associazione fissa).

CEXIDAL in contenitore monodose è un medicinale contenente in associazione due principi attivi, ciprofloxacina e fluocinolone acetonide.

CEXIDAL in contenitore monodose, il cui codice ATC è S02CA05, contiene la ciprofloxacina e il fluocinolone acetonide. La ciprofloxacina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antibiotici fluorochinolonici, utilizzati per il trattamento delle infezioni causate da batteri. La sua potente attività battericida si esplica mediante l’inibizione del DNA-girasi batterico che impedisce la sintesi del DNA. Il fluocinolone acetonide appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati corticosteroidi, utilizzati per alleviare le infiammazioni e le allergie.

CEXIDAL in contenitore monodose è indicato nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia). Il medico terrà in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

Sono state effettuate diverse prove non cliniche e cliniche che hanno dimostrato l’efficacia e la sicurezza del ciprofloxacina e fluocinolone acetonide, quando assunti per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia) nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni. In due studi clinici, l’associazione ciprofloxacina + fluocinolone acetonide è stata più efficace dei singoli componenti (ciprofloxacina e fluocinolone) nel migliorare l’otorrea (cioè la fuoriuscita di secrezioni dall’orecchio) in pazienti di età compresa tra 6 mesi e 12 anni con otite media acuta con catetere di timpanostomia.

Questi studi hanno dimostrato che CEXIDAL in contenitore monodose è efficace nel trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia) nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

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 CEXIDAL in contenitore monodose contiene principi attivi noti presenti 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.

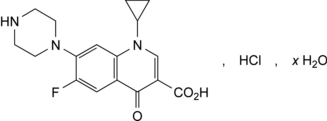
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1.A PRINCIPIO ATTIVO CIPROFLOXACINA IDROCLORURO**

Nome di Farmacopea Europea: CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE

Nome chimico:1-Cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C17H19ClFN3O3,xH2O

Peso molecolare: 367.8 (anhydrous substance)

CAS: [86393-32-0]

Aspetto: polvere giallo pallido, cristallina, leggermente igroscopica

Solubilità: solubile in acqua, poco solubile in metanolo, molto poco solubile in etanolo anidro, praticamente insolubile in acetone, in acetato di etile e in cloruro di metilene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – EDQM) ha rilasciato ai produttori il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

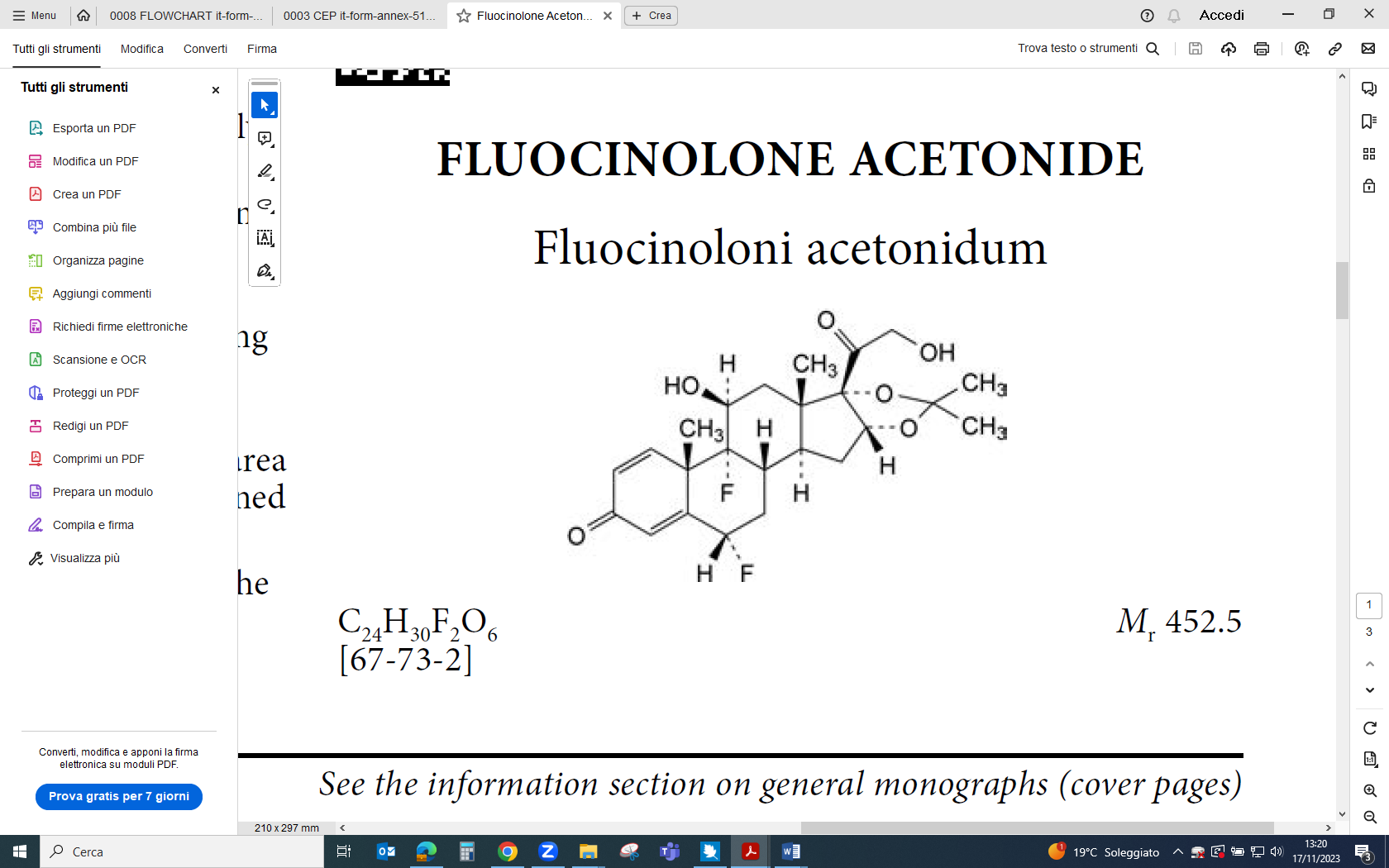
Il periodo di retest è definito in 5 anni, quando confezionato in doppia sacca in polietilene in un contenitore di polietilene o in doppia sacca di polietilene posta in fustino di cartone.

**II.1.B PRINCIPIO ATTIVO FLUOCINOLONE ACETONIDE**

Nome di Farmacopea Europea: FLUOCINOLONE ACETONIDE

Nome chimico:6α,9-Difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione.

Struttura:



Formula molecolare: C24H30F2O6

Peso molecolare: 452.5

CAS: [67-73-2]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca, cristallina

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in acetone e in etanolo anidro, praticamente insolubile in eptano.

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

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

Il periodo di retest è definito in 5 anni, quando confezionato in doppia sacca in polietilene a bassa densità in una sacca in alluminio sigillata sotto vuoto.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

CEXIDAL in contenitore monodose è disponibile in sotto forma di gocce auricolari, soluzione in contenitore monodose.

Gli eccipienti sono: Polisorbato 80, Glicerolo, Povidone K90F, Acqua purificata. Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea. Nessun eccipiente è di origine animale o umana. 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**

CEXIDAL in contenitore monodose è confezionato in un contenitore monodose di polietilene a bassa densità (LDPE). Ogni contenitore monodose ha capacità di 0,5 ml ed eroga 0,25 ml. I contenitori monodose sono contenuti in una bustina protettiva con involucro di alluminio. Ogni confezione contiene 15 contenitori monodose.

Sono state forniti dati di qualità o 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. I contenitori monodose devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Una volta aperta la bustina protettiva contenete i contenitori monodose, il periodo di validità dopo prima apertura è 7 giorni con conservazione a temperatura inferiore a 25 °C.

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

La qualità di CEXIDAL in contenitore monodose è considerata adeguata. Pertanto, dal punto di vista chimico-farmaceutico CEXIDAL in contenitore monodose è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di CEXIDAL in contenitore monodose sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una approfondita rassegna di dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici relative ai principi attivi contenuti in CEXIDAL in contenitore monodose, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di CEXIDAL in contenitore monodose nella forma/dosaggio indicate e per le indicazioni proposte.

Pertanto dal punto di vista non clinico CEXIDAL in contenitore monodose è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

CEXIDAL in contenitore monodose è indicato nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia). Il medico terrà in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

**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/home).

**Efficacia e sicurezza clinica**

A supporto dell’efficacia e della sicurezza di CEXIDAL in contenitore monodose nelle indicazioni terapeutiche proposte, il richiedente l’AIC ha presentato nuovi studi clinici. In due studi clinici, l’associazione ciprofloxacina + fluocinolone acetonide è stata più efficace dei singoli componenti (ciprofloxacina e fluocinolone) nel migliorare l’otorrea (cioè la fuoriuscita di secrezioni dall’orecchio) in pazienti di età compresa tra 6 mesi e 12 anni con otite media acuta con catetere di timpanostomia. I dati sono stati ritenuti sufficiente per dimostrare l’efficacia e la sicurezza di CEXIDAL in contenitore monodose nelle indicazioni terapeutiche proposte.

Pertanto dal punto di vista clinico CEXIDAL in contenitore monodose è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio per l’utilizzo nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni per il trattamento dell’otite media (infezione dell’orecchio medio) di origine batterica in pazienti con cateteri di drenaggio otologici (cateteri per timpanostomia).

**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 CEXIDAL in contenitore monodose.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Uso in gravidanza e allattamento  Utilizzo nei bambini di età inferiore ai 6 mesi |

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per CEXIDAL in contenitore monodose si può consultare il “*Summary RMP*” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di CEXIDAL in contenitore monodose sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di CEXIDAL in contenitore monodose è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile soddisfacendo i criteri stabiliti dalle pertinenti linee guida.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di CEXIDAL in contenitore monodose è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di CEXIDAL in contenitore monodose è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).