

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FLOXIGEN**

(Ofloxacina)

**Farmigea**

**Numero di AIC: 043627**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Floxigen è un medicinale contenente il principio attivo ofloxacina ed è autorizzato come collirio (soluzione oftalmica) contenente il principio attivo alla concentrazione di 3 mg/ml.

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

Floxigen è utilizzato per il trattamento delle infezioni oculari esterne, causate da germi sensibili all’ofloxacina, che portano a infiammazioni del rivestimento anteriore dell’occhio (congiuntivite) o a infiammazioni della palpebra (blefariti), a simultanea [infiammazione](http://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/infiammazioni.html) del rivestimento anteriore dell’occhio e della palpebra (blefarocongiuntivite), a simultanea [infiammazione](http://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/infiammazioni.html) della [cornea](http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/cornea.html) e del rivestimento anteriore dell’occhio (cheratocongiuntiviti), a infiammazione del sacco lacrimale (dacriocistiti), a infiammazione del gruppo delle ghiandole sebacee presenti nella palpebra (meibomiti), a infiammazione della cornea (cheratite). Floxigen è inoltre indicato per il trattamento delle ulcere sulla superficie dell’occhio causate da infezioni e per prevenire infezioni a seguito di interventi chirurgici.

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

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

La dose raccomandata è di 1-2 gocce 4-6 volte al giorno. Per il trattamento delle infiammazioni della superficie dell’occhio (cheratiti) e ulcere corneali infettive di origine batterica, la somministrazione nei primi due giorni di trattamento può essere più frequente (1-2 gocce ogni 30 minuti), poi nei successivi  7 giorni la dose deve essere gradualmente diminuita a 1-2 gocce ogni ora, fino a completare il trattamento con1-2 gocce 4 volte al giorno.

**3) COME FUNZIONA Floxigen?**

Floxigen, il cui codice ATC è S01AE01, contiene il principio attivo ofloxacina che è un antibiotico appartenente al gruppo dei fluorochinoloni.

L’ofloxacina ha una azione battericida poiché inibisce un enzima (DNA‑girasi microbico) necessario alla replicazione della cellula batterica.

**4) COME È STATO STUDIATO Floxigen?**

Poiché Floxigen è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Floxigen 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’ Floxigen E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 12-14 ottobre 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Floxigen 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 Floxigen?**

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 Floxigen.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Floxigen**

Il 23 maggio 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Floxigen.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Floxigen 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 29.02.2016

**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 Farmigea l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Floxigen il 23 maggio 2016.

Floxigen 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.

Floxigen è un medicinale generico contenente il principio attivo ofloxacina presente nel medicinale di riferimento Exocin, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Floxigen, il cui codice ATC è S01AE01, contiene il principio attivo ofloxacina un antibiotico sintetico ad ampio spettro della famiglia dei fluorochinolonici. Esso è attivo nei confronti di un gran numero di batteri Gram+ e Gram-, inclusi Stafilococchi, Streptococchi, Enterobatteri, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae e Clamidia tracomatis. L'ofloxacina esercita la sua attività battericida inibendo specificatamente l'enzima DNA-girasi microbico.

Floxigen è utilizzato per il trattamento delle infezioni oculari esterne causate da germi sensibili all'ofloxacina, come blefariti, congiuntiviti, blefarocongiuntiviti, cheratocongiuntiviti, dacriocistiti, cheratiti, meibomiti, e per la profilassi post-operatoria.

Floxigen è anche indicato per il trattamento delle ulcere corneali infettive di origine batterica.

Poiché Floxigen è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) ed ha la stessa composizione del medicinale di riferimento, 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.

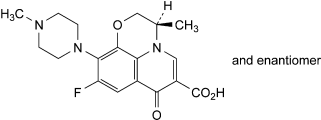
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Floxigen contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO OFLOXACINA**

Nome chimico: (3*RS*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid.

Struttura:



Formula molecolare: C18H20FN3O4

Peso molecolare: 323.14 g/mol

# CAS: [56-75-7]

# Aspetto: polvere cristallina di colore giallo chiaro o giallo intenso

Solubilità: leggermente solubile in acqua, solubile in acido acetico glaciale, leggermente solubile o solubile in diclorometano, leggermente solubile in metanolo e glicol propilene e leggermente solubile in etere

Il principio attivo ofloxacina 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 confezionamento primario è costituito da una tripla busta (sezione interna in LDPE, sezione centrale in HMDPE/LDPE/LLDPE, sezione esterna in PET/Alu/LDPE), contenuta all’interno di un apposito contenitore in HDPE. E’ stato approvato un periodo di retest di 3 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Floxigen è disponibile come collirio (soluzione oftalmica) contenente il principio attivo ofloxacina alla concentrazione di 3 mg/ml. Floxigen è disponibile sia in contenitori monodose da 0.5 ml, sia in flacone multidose da 10 ml.

Gli eccipienti della soluzione in flacone multidose sono: Benzalconio cloruro, Sodio cloruro, Sodio Idrossido, Acido cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili.

Gli eccipienti della soluzione in contenitori monodose sono: Sodio cloruro, Sodio Idrossido, Acido Cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Non sono presenti eccipienti di originale animale. 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi ai parametri fisici e chimici e 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 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 del 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**

Floxigen è confezionato in contenitori monodose di PE a bassa densità e in flacone di LDPE con un contagocce di LDPE e un cappuccio di HDPE

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, per entrambi i confezionamenti, un periodo di validità di 2 anni, conservando il medicinale nella confezione orginale per proteggerlo dalla luce.

Il medicinale nel flacone multidose deve essere utilizzato entro le 4 settimane dalla prima apertura.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Floxigen è utilizzato per il trattamento delle infezioni oculari esterne causate da germi

sensibili all'ofloxacina, come blefariti, congiuntiviti, blefarocongiuntiviti, cheratocongiuntiviti, dacriocistiti, cheratiti, meibomiti, e per la profilassi post-operatoria.

Floxigen è anche indicato per il trattamento delle ulcere corneali infettive di origine batterica.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ofloxacina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Floxigen contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento europeo Exocin 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 Floxigen è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento, in quanto Floxigen ha la stessa composizione del medicinale di riferimento ed è somministrato come collirio 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 Floxigen.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Importanti rischi identificati | Reazioni ipersensibilità (comprendenti allergie degli occhi)  Prolungamento del tratto QT, aritmie  Perforazione della cornea e altri disordini della cornea (inclusi i depositi corneali)  Disordini a carico degli occhi (inclusi irritazione degli occhi, visione offuscata, fotofobia, dolore degli occhi) |
| Importanti rischi potenziali | Sindrome Steven Johnson e altre reazioni cutanee serie  Sviluppo di tossicità  Irritazioni oculari e reazioni allergiche al benzalconio cloruro (BAK)  Resistenza batterica  Reazione di fotosensibilità e fototossicità |
| Informazioni mancanti | Dati sui minori di un anno |

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**

Il rapporto beneficio/rischio di Floxigen 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 Floxigen è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista di qualità, 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>).