

**Relazione di Valutazione**

**CROTONIL**

(clodronato disodico tetraidrato e lidocaina cloridrato)

**So.Se. Pharm S.r.l.**

**Numero di AIC: 045917**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

CROTONIL è un medicinale contenente i principi attivi clodronato disodico tetraidrato e lidocaina cloridrato.

Il clodronato disodico è un principio attivo che appartiene ad un gruppo di farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, chiamati bifosfonati.

CROTONIL è disponibile in soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

Una fiala da 3,3 ml contiene 100 mg del principio attivo clodronato disodico e 33 mg del principio attivo lidocaina cloridrato (1%).

Una fiala da 4 ml contiene 200 mg del principio attivo clodronato disodico e 40 mg del principio attivo lidocaina cloridrato (1%).

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

CROTONIL è utilizzato negli adulti per il trattamento:

* della perdita di consistenza delle ossa in seguito a tumore (osteolisi tumorali);
* di tumore del midollo osseo (mieloma multiplo);
* dell’eccessiva funzionalità delle paratiroidi (iperparatiroidismo primario).

È inoltre utilizzato nelle donne per la prevenzione e il trattamento della perdita di consistenza delle ossa (osteoporosi) dopo la menopausa (periodo di interruzione permanente del ciclo mestruale).

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

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

Il medicinale è solo per uso intramuscolare (da iniettare cioè in un muscolo) e **non deve** essere somministrato all’interno di un vaso sanguigno (per via endovenosa). L’iniezione accidentale in una vena aumenta il rischio che si verifichino reazioni avverse gravi dovute all’elevata quantità nel sangue dell’anestetico lidocaina.

Per il trattamento dell’ Osteolisi tumorali, mieloma multiplo e iperparatiroidismo primario CROTONIL viene utilizzato **solo** nella fase di mantenimento (per la fase di attacco deve essere somministrato un altro medicinale a base di clodronato per infusione endovenosa).

Sono previsti cicli di trattamento di una fiala al giorno per 2-3 settimane che possono essere ripetuti ad intervalli variabili a seconda dell’evoluzione della malattia.

Per la prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale è prevista una fiala da 100 mg ogni 7-14 giorni, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente oppure una fiala da 200 mg ogni 14-28 giorni, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

**3) COME FUNZIONA CROTONIL?**

CROTONIL, il cui codice ATC è M05BA02, contiene i principi attivi clodronato sodico e lidocaina. Il clodronato sodico appartiene ad un gruppo di farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, chiamati bifosfonati.

La lidocaina è un anestetico locale che consente di ridurre i sintomi dolorifici associati alla somministrazione del medicinale.

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

Poiché CROTONIL è un medicinale generico ed è somministrato come soluzione iniettabile per via intramuscolare, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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

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

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 14, 15 e 16 Ottobre 2019 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Clasteon, i benefici di CROTONIL siano 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 CROTONIL?**

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 CROTONIL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A CROTONIL**

Il **03 agosto 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di CROTONIL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con CROTONIL 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 18/12/2020.

**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, il **03/08/2020** l’AIFA ha rilasciato a So.Se. Pharm S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale CROTONIL.

CROTONIL 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.

CROTONIL *100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare**con lidocaina 1 %*  è un medicinale generico contenente i principi attiviclodronato disodico tetraidrato (equivalente a 100 mg di clodronato disodico) e 33 mg di lidocaina cloridrato.

CROTONIL *200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare**con lidocaina 1 %* è un medicinale generico contenente i principi attivi clodronato disodico tetraidrato (equivalenti a 200 mg di clodronato disodico) e 40 mg di lidocaina cloridrato.

CROTONIL, il cui codice ATC è M05BA02, contiene i principi attivi clodronato disodico e lidocaina.

Il clodronato disodico appartiene alla categoria dei bifosfonati, farmaci in grado di inibire la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. Il clodronato ha un effetto inibitorio sul riassorbimento osseo, conseguente alla inibizione dell'attività osteoclastica, in tutte le condizioni sperimentali e cliniche nelle quali questo risulti esageratamente aumentato. Tra queste condizioni vanno annoverate affezioni di tipo neoplastico quali le metastasi ossee e il mieloma multiplo, endocrinopatie quali l'iperparatiroidismo primario, nonché le osteopatie metaboliche quali l'osteopenia da immobilizzazione e, in particolar modo, l'osteoporosi post menopausale.

La lidocaina cloridrato è un anestetico locale e ha l’effetto di ridurre la sintomatologia dolorosa associata alla somministrazione del medicinale.

CROTONIL è utilizzato per:

* Osteolisi tumorali.
* Mieloma multiplo.
* Iperparatiroidismo primario.
* Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

Poiché CROTONIL contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Clasteon è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché CROTONIL è somministrato come soluzione iniettabile per via intramuscolare, 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 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 CROTONIL 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 CLODRONATO DISODICO TETRAIDRATO**

Nome chimico: (Dichloro-phosphono-methyl) phosphonic acid disodium salt tetrahydrate

Struttura:



# Formula molecolare: CH₂Cl₂ Na₂O₆P₂, 4H₂O

# Peso molecolare: 360.92 g/mol

# CAS: 88416-50-6

Aspetto: polvere cristallina bianca o biancastra

Solubilità: molto solubile in acqua, praticamente insolubile in etanolo (96%), lievemente solubile in metanolo.

Il principio attivo clodronato disodico tetraidrato 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 doppia busta di polietilene.

**II.1.2 PRINCIPIO ATTIVO LIDOCAINA CLORIDRATO**

Nome chimico: 2-(Diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide monohydrochloride, monohydrate

Struttura:



Formula molecolare: C14H23ClN2O · H2O

Peso molecolare: 288.8 g/mol

CAS: 6108-05-0

Aspetto: polvere cristallina bianca o biancastra

Solubilità: molto solubile in acqua, molto solubile in etanolo (96%).

Il principio attivo lidocaina cloridrato 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 doppia busta di polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

CROTONIL è disponibile come soluzione iniettabile per uso intramuscolare contenente i principi attivi clodronato disodico tetraidrato e lidocaina cloridrato alla seguente concentrazione:

124,9 mg di clodronato disodico tetraidrato (equivalenti a 100 mg di clodronato disodico) e 33 mg di lidocaina cloridrato (1%) in una fiala da 3,3 ml

249,9 mg di clodronato disodico tetraidrato (equivalenti a 200 mg di clodronato disodico) e 40 mg di lidocaina cloridrato (1%) in una fiala da 4 ml.

Gli eccipienti sono i seguenti: sodio idrogeno carbonato, 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche 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 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**

CROTONIL è confezionato in fiale in vetro.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per il componente 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;

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto CROTONIL contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Clasteon è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

CROTONIL è utilizzato per:

* Osteolisi tumorali.
* Mieloma multiplo.
* Iperparatiroidismo primario.
* Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

**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 del clodronato disodico è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del clodronato disodico è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto CROTONIL contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Clasteon 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 CROTONIL è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto CROTONIL è somministrato come soluzione iniettabile per via intramuscolare.

**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 Crotonil.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipersensibilità  Osteonecrosi della mandibola  Compromissione funzionalità renale  Ipercalcemia |
| Rischi importanti potenziali | Potenziale aumento delle transaminasi  Disturbi oculari e visivi  Osteonecrosi del canale uditivo esterno (in associazione con terapia a lungo termine e alcuni fattori di rischio aggiuntivi come l'uso di steroidi e chemioterapia e / o fattori di rischio locali come infezioni o traumi)  Fibrillazione atriale – Aritmia cardiaca  Interazione con farmaci antiangiogenici  Fratture femorali atipiche |
| Informazioni mancanti | Fertilità, gravidanza e allattamento |

Acido clodronico/lidocaina: oltre ai problemi di sicurezza per l'acido clodronico, devono essere presi in considerazione i seguenti rischi per la lidocaina

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Sindrome di Adam-Stokes  Sindrome di Wolff-Parkinson White (fibrillazione atriale), bradicardia e insufficienza cardiaca–  Insufficienza epatica- Ipertermia maligna familiare–  Iniezione intravascolare accidentale |
| Rischi importanti potenziali | Interazione con propanololo,cimetidine e digossina |
| Informazioni mancanti | Nulla |

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 CROTONIL sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di CROTONIL 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 CROTONIL 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>).