

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 306/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5 Data : 18/11/2024

**MADRAS**

(disodio clodronato e lidocaina cloridrato)

100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

**S.F. Group S.r.l**

**Numero di AIC: 049413**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per MADRAS. In esso viene spiegato come MADRAS è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare MADRAS.

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

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

MADRAS è un medicinale contenente i principi attivi disodio clodronato (sale disodico dell’acido clodronico) e lidocaina cloridrato ed è disponibile come soluzione iniettabile contenenti i principi attivi al dosaggio 100 mg + 33 mg o 200 mg + 40 mg.

MADRAS è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, CLASTEON, autorizzato in Italia da almeno 8 anni. MADRAS può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.  Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di CLASTEON.

MADRAS si usa per 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 È PRESCRITTO/USATO MADRAS?**

MADRAS può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose adatta sarà stabilita dal medico curante. La durata del trattamento, solitamente a lungo termine, è in funzione dell'evoluzione della malattia.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con alterata funzionalità renale.

La sicurezza e l’efficacia del farmaco in pazienti pediatrici non sono state stabilite.

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.

**3) COME FUNZIONA MADRAS?**

MADRAS, il cui codice ATC è M05BA02 e N01BB02, contiene i principi attivi disodio clodronato (sale disodico dell’acido clodronico) e lidocaina cloridrato.

Il disodio clodronato è un principio attivo che appartiene ad un gruppo di farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, chiamati bisfosfonati. Agisce sulle cellule coinvolte nella degradazione del tessuto osseo.

La lidocaina cloridrato è principio attivo che appartiene al gruppo di farmaci chiamati “anestetici locali”. Blocca la conduzione dell'impulso lungo le fibre nervose. Ciò si traduce in una ridotta sensibilità al dolore, seguita da una ridotta sensibilità al freddo, al caldo e al tatto.

**4) COME È STATO STUDIATO MADRAS?**

MADRAS è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione iniettabile nella stessa composizione in sostanza attiva del medicinale di rifermento CLASTEON, contiene gli stessi eccipienti in quantità simile e risulta essenzialmente simile al medicinale di riferimento sulla base di studi comparativi *in vitro*. Pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento in accordo alle linee guida applicabili per questo tipo di prodotto.

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

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

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con MADRAS sono: diarrea, nausea, vomito (solitamente di lieve intensità), abbassamento dei livelli di calcio nel sangue, senza sintomi (ipocalcemia asintomatica), aumento dei livelli di transaminasi nel sangue (esame per valutare la funzionalità del fegato), solitamente entro i valori di normalità.

**6) PERCHE’ MADRAS È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento CLASTEON, i benefici di MADRAS sono superiori ai rischi individuati. L’AIFA ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classe C).

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

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 MADRAS.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A MADRAS**

Il **11 dicembre 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di MADRAS.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con MADRAS si può leggere il foglio illustrativo (https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 10/06/2025.

**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 S.F. Group S.r.l l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale MADRAS il **11 dicembre 2024.**

MADRAS può essere ottenuto solo su 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. (*generic application*).

MADRAS è un medicinale contenente principi attivi noti (disodio clodronato e lidocaina cloridrato) e presenti nel medicinale di riferimento CLASTEON autorizzato in Italia da più di 8 anni.

MADRAS, il cui codice ATC è M05BA02 e N01BB02, contiene i principi attivi disodio clodronato (sale disodico dell’acido clodronico) e lidocaina cloridrato.

Il disodio clodronato è un principio attivo che appartiene ad un gruppo di farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, chiamati bisfosfonati. Inibisce l'azione degli osteoclasti, le cellule dell'organismo coinvolte nella degradazione del tessuto osseo. Questo porta a una minore perdita ossea. La riduzione della perdita ossea contribuisce a rendere le ossa meno soggette a fratture, il che è utile nella prevenzione delle fratture nei pazienti oncologici con metastasi ossee. Inoltre, i pazienti affetti da tumori possono avere alti livelli di calcio nel sangue, rilasciato dalle ossa. Prevenendo la degradazione ossea, il disodio clodronato contribuisce anche a ridurre la quantità di calcio rilasciata nel sangue.

La lidocaina cloridrato è principio attivo che appartiene al gruppo di farmaci chiamati “anestetici locali”. È un anestetico locale di tipo ammidico. Blocca la conduzione dell'impulso lungo le fibre nervose sensitive in un sito di somministrazione locale ed è reversibile. Ciò si traduce in una ridotta sensibilità al dolore, seguita da una ridotta sensibilità al freddo, al caldo e al tatto. Inoltre, la lidocaina ha un debole effetto antinfiammatorio e parasimpaticolitico. A differenza della maggior parte degli altri anestetici locali, la lidocaina non possiede un effetto vasodilatatore.

MADRAS è utilizzato per osteolisi tumorali, mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario, prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

Poiché MADRAS contiene principi attivi noti, 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. MADRAS è utilizzato come soluzione iniettabile nella stessa composizione in sostanza attiva del medicinale di rifermento CLASTEON, contiene gli stessi eccipienti in quantità simile e risulta essenzialmente simile al medicinale di riferimento sulla base di studi comparativi *in vitro*. Pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento in accordo alle linee guida applicabili per questo tipo di prodotto.

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. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

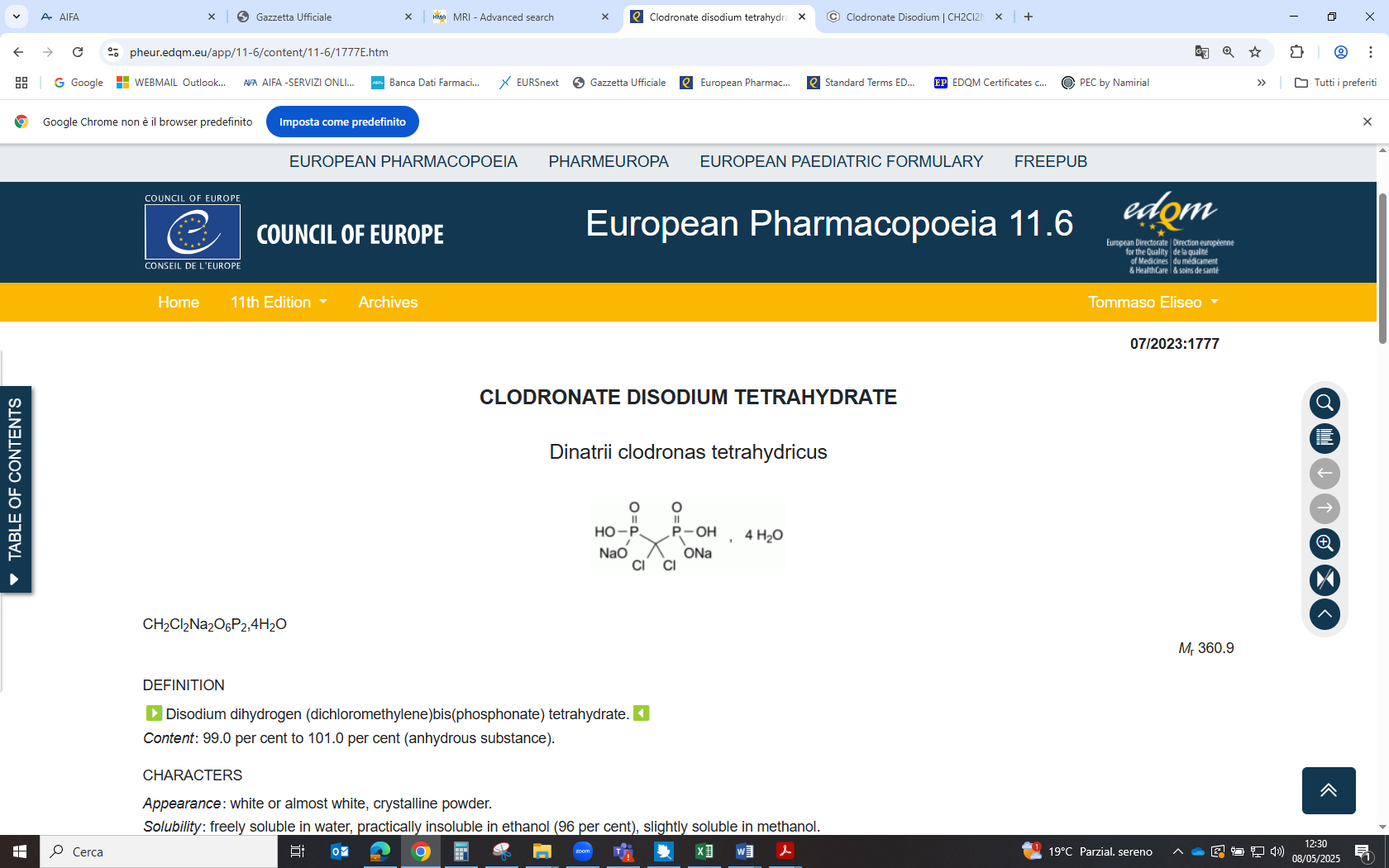
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto MADRAS contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO disodio clodronato (tetraidrato)**

Denominazione INN: disodio clodronato tetraidrato.

Struttura:



Formula molecolare: CH2Cl2Na2O6P2,4H2O

Peso molecolare: 360.9 g/mol

Aspetto: polvere cristallina, da bianca a biancastra.

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

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

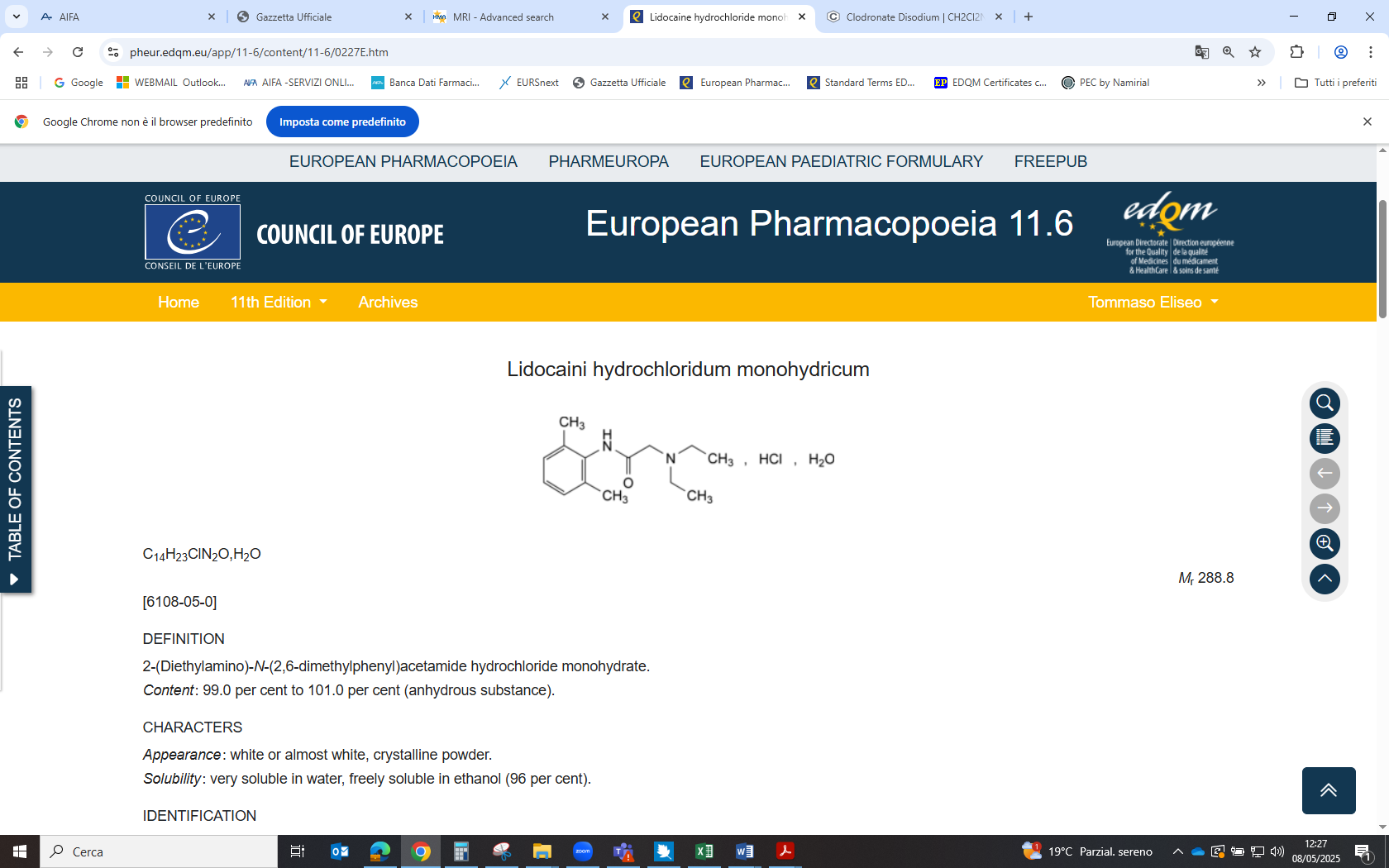
Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il periodo di *retest* è definito in 60 mesi, quando conservato in doppia sacca in polietilene inserito in un fustino in fibra o polietilene.

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO lidocaina cloridrato (monoidrato)**

Denominazione INN: lidocaina cloridrato monoidrato

Struttura:



Formula molecolare: C14H23ClN2O,H2O

Peso molecolare: 288.8 g/mol

CAS: [6108-05-0]

Aspetto: polvere cristallina, da bianca a biancastra.

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

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

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

Il periodo di *retest* è definito in 60 mesi, quando conservato in doppia sacca in polietilene inserito in un fustino in fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

MADRAS è disponibile soluzione iniettabile contenenti i principi attivi disodio clodronato (sale disodico dell’acido clodronico) e lidocaina cloridrato al dosaggio 100 mg + 33 mg o 200 mg + 40 mg.

Gli eccipienti sono sodio idrogeno carbonato e acqua per preparazioni iniettabili

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è di origine 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.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e il relativo *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, dati adeguati per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

MADRAS 100 mg + 33 mg è disponibile in fiale da 3,3 mL vetro neutro incolore. MADRAS 200 mg + 40 mg è disponibile in fiale da 4 mL vetro neutro incolore.

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 36 mesi, senza nessuna condizione particolare di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto MADRAS contiene principi attivi noti presenti nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento CLASTEON è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

MADRAS 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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di MADRAS è ben conosciuta. MADRAS contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento CLASTEON autorizzato in Italia da più di 8 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 MADRAS è ben conosciuto.

MADRAS è somministrato come soluzione iniettabile nella stessa composizione in sostanza attiva del medicinale di rifermento CLASTEON, contiene gli stessi eccipienti in quantità simile e risulta essenzialmente simile al medicinale di riferimento sulla base di studi comparativi *in vitro*. Pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento in accordo a quanto previsto da “*Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*, Appendix II*”.

**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 MADRAS.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Rischi importanti identificati** | Osteonecrosi della mandibola (per clodronato) |
| Compromissione renale (per clodronato) |
| Tossicità cardiaca (per lidocaina) |
| Tossicità del Sistema nervoso centrale (per lidocaina) |
| **Rischi importanti potenziali** | Aumento del livello delle transaminasi (per clodronato) |
| Disturbi oculari e visivi (per clodronato) |
| Osteonecrosi del canale uditivo esterno (per clodronato) |
| Frattura atipica del femore (per clodronato) |
| Crisi di ipertermia familiare maligna nei pazienti a rischio (per lidocaina) |
| **Informazioni mancanti** | Fertilità, gravidanza e allattamento (per clodronato) |

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 MADRAS si può consultare il “*Summary RMP*” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di MADRAS sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di MADRAS 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 MADRAS è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di MADRAS 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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/).