

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**CLONAZEPAM EG**

(Clonazepam)

**EG**

**Numero di AIC: 044150**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Clonazepam EG è un medicinale contenente il principio attivo clonazepam ed è disponibile come gocce orali contenenti il principio attivo alla concentrazione di 2,5 mg/ml.

Clonazepam EG è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Rivotril.

Clonazepam EG è utilizzato per il trattamento, in bambini e neonati, di alcune forme di epilessia (malattia del sistema nervoso che si manifesta con convulsioni, movimenti incontrollati del corpo), come il piccolo male tipico o atipico, crisi tonico-cloniche generalizzate primarie o secondarie, stato di male in tutte le sue forme.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Clonazepam EG?**

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

La dose giornaliera di mantenimento è raggiunta progressivamente dopo circa 3-4 settimane di trattamento; questa è stabilita dal medico in base all’età e allo stato clinico del piccolo paziente ed è ripartita 3-4 somministrazioni al giorno.

Le gocce possono essere assunte tal quale o miscelate con acqua, succo d’arancia o succo di mela.

**3) COME FUNZIONA Clonazepam EG ?**

Clonazepam EG, il cui codice ATC è N03AE01, contiene il principio attivo clonazepam che appartiene al gruppo delle benzodiazepine. Il clonazepam grazie alle sue proprietà sedative e anticonvulsivanti trova impiego come antiepilettico. Il meccanismo di azione del clonazepam è probabilmente basato sulla sua capacità di con simulare l’attività dell’acido gamma-aminobutirrico (GABA) un aminoacido che ha funzioni inibitorie a livello del cervello.

**4) COME È STATO STUDIATO Clonazepam EG ?**

Poiché Clonazepam EG è un medicinale generico ed è somministrato come soluzione orale (gocce orali) non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

CLONAZEPAM EG è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento Rivotril; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Clonazepam EG E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 ottobre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Rivotril, i benefici di Clonazepam EG 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 Clonazepam EG ?**

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 Clonazepam EG

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Clonazepam EG**

Il 19 luglio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Clonazepam EG .

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Clonazepam EG 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 29.12.2016

**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 EG l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Clonazepam EG il 19 luglio 2017.

Clonazepam EG 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/UE s.m.i.

Clonazepam EG è un medicinale generico contenente come principio attivo clonazepam presente nel medicinale di riferimento Rivotril, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Clonazepam EG, il cui codice ATC è N03AE01, contiene come principio attivo clonazepam che appartiene al gruppo dei medicinali chiamati benzodiazepine. Gli studi effettuati sugli animali e la valutazione degli elettroencefalogrammi dell’uomo hanno dimostrato che il clonazepam è in grado di sopprimere l’attività corticale o sottocorticale dei focolai epilettogeni e impedisce la generalizzazione dell'attività convulsiva.

Nella maggior parte dei casi clonazepam influenza favorevolmente sia l'epilessia focale, sia le crisi generalizzate primarie.

Clonazepam EG è impiegato per trattare la maggior parte delle forme cliniche epilettiche nel neonato e nel bambino. In particolare il piccolo male tipico o atipico, le crisi tonico-cloniche generalizzate, primarie o secondarie, lo stato di male in tutte le sue espressioni cliniche.

Poiché Clonazepam EG contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Rivotril è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; inolte, poiché Clonazepam EG è somministrato come soluzione orale (gocce orali), è stato possibile concedere l’esenzione della 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 Clonazepam EG 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’**

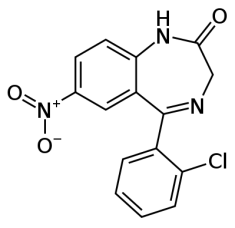
**II.1 PRINCIPIO ATTIVO: CLONAZEPAM**

Nome chimico: 5-(2-Chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

Formula molecolare: C15H10ClN3O3

Peso Molecolare: 315.7

# Struttura:



# Aspetto: polvere cristallina giallina

Solubilità: insolubile in acqua, leggermente solubile in alcool e metanolo.

Il principio attivo clonazepam è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo 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 degli 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.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con i metodi analitici previsti dalle monografie di Farmacopea Europea. 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. Il confezionamento primario è costituito da una doppia busta di polietilene posta all’interno di un fusto di plastica.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Clonazepam EG è disponibile in gocce orali con una concentrazione di principio attivo di 2,5 mg/ml. La soluzione ha un colore giallino con un odore dolce e di limone.

Gli eccipienti sono: saccarina sodica, glicole propilenico, acido acetico glaciale, aroma arancio-limone-caramello.

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

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale Rivotril.

Sono stati forniti dati comparativi relativi 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**

Clonazepam EG è confezionato in un flaconcino in vetro scuro (tipo III) con contagocce in PE con chiusura a prova di bambino (polietilene e guarnizione in LDPE). 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 di 18 mesi senza nessuna condizione particolare di conservazione. La soluzione una volta aperta deve essere utilizzata entro 4 settimane

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Clonazepam EG è utilizzato per trattare la maggior parte delle forme cliniche epilettiche nel neonato e nel bambino. In particolare il piccolo male tipico o atipico, le crisi tonico-cloniche generalizzate, primarie o secondarie, lo stato di male in tutte le sue espressioni cliniche.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del clonazepam è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Clonazepam EG contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Rivotril 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 Clonazepam EG è ben conosciuto. Inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Clonazepam EG è somministrato come soluzione orale (gocce orali).

**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 Clonazepam EG

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi Importanti identificati | * Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti. * Tolleranza e dipendenza * Arresto cardiaco. * Pazienti con malattia epatica grave. * Peggioramento delle condizioni dei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso. * Rischi di accumulo in pazienti affetti da compromissione renale. * Depressione respiratoria in pazienti con malattie respiratorie croniche. * Aumento dei difetti congeniti in seguito all’uso in gravidanza. * Aumento del rischio di tossicità del Clonazepam in pazienti con noto abuso di sostanze farmacologiche, alcool, e deprimenti del sistema nervoso. * Aumento del rischio di crisi tonico-cloniche generalizzate (grande male). * Sovradosaggio (areflessia, apnea, ipotensione, depressione respiratoria e coma) |
| Rischi Importanti potenziali | * Ideazione e comportamento suicidari. * Riduzione della concentrazione di farmaco in associazione con fenitionina, fenobarbital cabamazeina e valproato. * Porfiria. * Aumento della concentrazione di fenitionina o primidone. * Riduzione del metabolismo diClonazepamin associazione con cimetidine, disulfiram, fluvoxamine and ritonavir. * Alterazioni premature delle caratteristiche secondarie del sesso nei bambini |
| Informazioni mancanti | * Nessuno |

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 Clonazepam EG 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 Clonazepam EG 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>).