

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**CORTRIUM**

(Metilprednisolone sodio succinato)

**Esseti Farmaceutici**

**Numero di AIC: 042713**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Cortrium e a cosa serve?**

Cortrium è un medicinale contenente il principio attivo metilprednisolone sodio succinato ed è disponibile come:

* polvere e solvente per soluzione iniettabile: la polvere è contenuta in un flaconcino con diversi dosaggi (20 mg, 40 mg, 120 mg) del principio attivo; il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) è contenuto in fiale;
* polvere per soluzione iniettabile: la polvere è contenuta in un flaconcino da 500 mg di principio attivo metilprednisolone.

Cortrium è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Solu Medrol.

Cortrium si usa per trattare le seguenti condizioni:

* Malattie che determinano un improvviso aumento della richiesta di glicocorticoidi dall’organismo (ad esempio, malattie endocrine quali insufficienza adrenocorticale acuta).
* Durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in particolari casi di Lupus eritematosus sistemico (LES, o semplicemente lupus), una [malattia cronica](https://it.wikipedia.org/wiki/Malattia_cronica) di natura [autoimmune](https://it.wikipedia.org/wiki/Malattia_autoimmunitaria).
* Gravi malattie infiammatorie della pelle (p.es. pemfigo, eritema multiforme grave, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa).
* Stati allergici gravi come ad esempio:
* asma bronchiale;
* reazioni di ipersensibilità ai farmaci (che possono provocare *sintomi quali:* gonfiore di palpebre, viso, labbra, bocca e lingua, orticaria);
* shock anafilattico (che si manifesta come respiro affannoso improvviso, dolore o senso di costrizione al torace, insufficienza circolatoria, arresto cardiaco);
* dermatite da contatto (malattia della pelle determinata dal contatto con sostanze a cui lei è allergico);
* malattia da siero (una reazione del sistema immunitario a determinati farmaci o proteine iniettate per curare alcune condizioni immunitarie).
* Malattie gastrointestinali (colite ulcerosa, o altre malattie infiammatorie dell’intestino es. ileite segmentaria in fase acuta).
* Per ridurre gli edemi (gonfiori periferici) aumentando la produzione di urina.
* Malattie neurologiche quali:
* edema cerebrale (da tumore);
* riacutizzazioni della sclerosi multipla;
* lesioni acute del midollo spinale (nelle prime 8 ore dal trauma).
* Terapia di sostegno (palliativa) in alcuni tumori quali leucemie e linfomi negli adulti, leucemia acuta dell'infanzia, altri tumori in fase molto avanzata.
* Condizioni della pelle caratterizzate da prurito cronico o desquamazione (neurodermite);
* Febbre reumatica acuta.
* Shock grave (da emorragia, da trauma, da intervento chirurgico).
* Ustioni dell’esofago dovute ad ingestione di sostanze corrosive (entro 48 ore dall’ustione).
* Prevenzione della nausea e del vomito conseguenti a chemioterapia antitumorale.
* Terapia di supporto in gravi malattie polmonari in soggetti affetti da AIDS entro 24 ore dall'inizio del trattamento antibiotico (es. pneumopatie da *Pneumocystis carinii*).

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

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

La dose singola raccomandata per gli adulti è di 30 mg per kg di peso del paziente; il numero di dosi singole giornaliere, le modalità di somministrazione (intramuscolare o endovenosa) e la durata del trattamento sono stabilite dal medico in relazione al tipo di condizione da trattare e allo stato del paziente.

Per i bambini la dose è ridotta in base al peso: in generale, la dose in età pediatrica è di 15 mg per kg di peso corporeo al giorno.

**3) COME FUNZIONA Cortrium?**

Cortrium, il cui codice ATC è H02AB04, contiene il principio attivo metilprednisolone sodio succinato, che é uno steroide di sintesi dotato della potente azione anti‑infiammatoria che caratterizza i farmaci chiamati corticosteroidi sistemici (steroidi) prodotti naturalmente dall’organismo e che sono importanti per molte funzioni corporee.

Il metilprednisolone viene utilizzato per trattare molte condizioni anche diverse tra loro, come ad esempio dopo un intervento chirurgico, in caso di acutizzazione dei sintomi della sclerosi multipla o in altre situazioni di stress.

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

Poiché Cortrium è un medicinale generico ed essendo somministrato come soluzione iniettabile, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

Cortrium 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’ Cortrium E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Solu Medrol, i benefici di Cortrium 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 (A per la confezione da 500 mg; C per le altre confezioni).

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

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 Cortrium.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Cortrium**

Il 19 luglio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Cortrium

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Cortrium si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico.

Questo riassunto è stato redatto in data 30.01.2017.

**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 Esseti Farmaceutici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Cortrium il 19 luglio 2017.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) (*generic application*) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. per il dosaggio da 40 mg e ai sensi dell’art. 10(3) (*hybrid application*) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. per tutti gli altri dosaggi.

Cortrium è un medicinale generico contenente il principio attivo metilprednisolone presente nel medicinale di riferimento Solu Medrol, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Cortrium, il cui codice ATC è H02AB04, contiene il principio attivo metilprednisolone che é uno steroide di sintesi dotato di una potente azione anti‑infiammatoria e viene utilizzato per trattare molte condizioni, come ad esempio dopo un intervento chirurgico, in caso di acutizzazione dei sintomi della sclerosi multipla o in altre situazioni di stress.

Cortrium è indicato per il trattamento di:

*1. Disordini endocrini*

Insufficienza adrenocorticale acuta (l'idrocortisone o il cortisone sono i farmaci di scelta: l'aggiunta di mineralcorticoidi può essere necessaria, soprattutto quando vengono usati gli analoghi sintetici).

*2. Malattie del collagene*

Durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in particolari casi di Lupus eritematosus sistemico.

*3. Alterazioni dermatologiche*

1. Pemfigo
2. Eritema multiforme grave (Sindrome di Stevens-Johnson)
3. Dermatite esfoliativa

*4. Stati allergici*

Controllo di condizioni allergiche gravi o inabilitanti non rispondenti alla terapia tradizionale, in caso di:

1. Asma bronchiale
2. Dermatite da contatto
3. Malattia da siero
4. Reazioni di ipersensibilità ai farmaci
5. Edema angioneurotico, orticaria, shock anafilattico (in aggiunta all'adrenalina)

*5. Malattie gastrointestinali*

Colite ulcerosa (terapia sistemica o come clistere ritentivo o a goccia per far superare al paziente una fase particolarmente critica della malattia), ileite segmentaria

*6. Stati edematosi*

Per indurre la diuresi o la remissione della proteinuria nella sindrome nefrosica senza uremia o di tipo idiopatico o dovute a lupus eritematosus sistemico.

*7. Sistema nervoso centrale*

Edema cerebrale da tumore primario o metastatico e/o associato a terapia chirurgica o radiante, riacutizzazioni della sclerosi multipla, lesioni acute del midollo spinale. Il trattamento deve iniziare entro 8 ore dal verificarsi del trauma.

*8. Affezioni neoplastiche*

Trattamento palliativo di: leucemie e linfomi negli adulti, leucemia acuta dell'infanzia.

Terapia palliativa dei tumori in fase molto avanzata.

Cortrium può anche essere usato nelle seguenti condizioni:

1. Neurodermite generalizzata;
2. Febbre reumatica acuta;
3. Shock grave: emorragico, traumatico, chirurgico. Nei casi di shock grave, l'uso di Cortrium endovena può aiutare nel ripristino della situazione emodinamica. La terapia corticosteroidea non deve essere considerata come sostituzione dei metodi standard per combattere lo shock ma esperienze recenti indicano che l'uso concomitante di dosi massive di corticosteroidi insieme ad altre misure terapeutiche, può aumentare l'indice di sopravvivenza.
4. Ustioni esofagee: in caso di ustioni esofagee dovute ad ingestione di agenti caustici, la terapia corticosteroidea ha diminuito l'incidenza di aderenze e di morbilità. Per esplicare la loro azione i corticosteroidi devono essere somministrati entro 48 ore dalla avvenuta ustione. Uno steroide a rapida azione come Cortrium può essere somministrato insieme a fluidi e antibiotici, quale trattamento iniziale. Dopo esofagoscopia la somministrazione del farmaco può essere interrotta in pazienti che non presentano ustioni. Il trattamento di questi pazienti con danno esofageo dovrebbe continuare con Metilprednisolone acetato o compresse a base di Metilprednisolone acetato se tollerato più antibiotici e drenaggio.
5. Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia antitumorale.
6. Terapia adiuvante nelle gravi pneumopatie da Pneumocystis carinii in soggetti affetti da A.I.D.S. La somministrazione deve essere effettuata entro 24 ore dall'inizio del trattamento antimicrobico.

Poiché Cortrium contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Solu Medrol è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Cortrium è somministrato come soluzione iniettabile, 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 europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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.

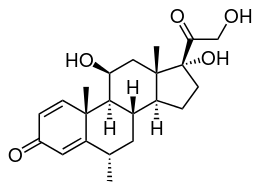
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Cortrium contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO METILPREDNISOLONE SODIO SUCCUNATO**

Nome chimico: (1S,2R,8S,10S,11S,14R,15S,17S)-14,17-didroxi-14-(2-idroxiacetil)-2,8,15-trimetitetraciclo [8.7.0.02,7.011,15]eptadeca-3,6-dien-5-one sodium succinate.

Struttura:

COOH-CH2-CH2-COONA

Formula molecolare: C26H33NaO8

Peso molecolare: 496.525 g/mol

# CAS: [2921-57-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua e in etanolo 96%, molto poco solubile in metilene cloruro.

Il principio attivo metilprednisolone sodio succinato non è presente in Farmacopea Europea; il produttore 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 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. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. 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 sacca di polietilene bassa densità. 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 36 mesi con conservazione a temperatura non superiore a 25°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Cortrium è disponibile come polvere e solvente per soluzione iniettabile: la polvere è contenuta in un flaconcino con diversi dosaggi (20 mg, 40 mg, 120 mg) del principio attivo metilprednisolone; il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) è contenuto in fiale e come polvere per soluzione iniettabile: la polvere è contenuta in un flaconcino da 500 mg di principio attivo metilprednisolone.

L’unico eccipiente della fiala solvente è il seguente: acqua per preparazioni iniettabili, che è conforme 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 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 tutti i dosaggi 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**

La polvere di Cortrium è confezionata in flaconcini in vetro neutro tipo II; il solvente è confezionato in fiale di vetro tipo I da 2 ml. 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 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Cortrium è indicato per il trattamento di:

*1. Disordini endocrini*

Insufficienza adrenocorticale acuta (l'idrocortisone o il cortisone sono i farmaci di scelta: l'aggiunta di mineralcorticoidi può essere necessaria, soprattutto quando vengono usati gli analoghi sintetici).

*2. Malattie del collagene*

Durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in particolari casi di Lupus eritematosus sistemico.

*3. Alterazioni dermatologiche*

1. Pemfigo
2. Eritema multiforme grave (Sindrome di Stevens-Johnson)
3. Dermatite esfoliativa

*4. Stati allergici*

Controllo di condizioni allergiche gravi o inabilitanti non rispondenti alla terapia tradizionale, in caso di:

1. Asma bronchiale
2. Dermatite da contatto
3. Malattia da siero
4. Reazioni di ipersensibilità ai farmaci
5. Edema angioneurotico, orticaria, shock anafilattico (in aggiunta all'adrenalina)

*5. Malattie gastrointestinali*

Colite ulcerosa (terapia sistemica o come clistere ritentivo o a goccia per far superare al paziente una fase particolarmente critica della malattia), ileite segmentaria

*6. Stati edematosi*

Per indurre la diuresi o la remissione della proteinuria nella sindrome nefrosica senza uremia o di tipo idiopatico o dovute a lupus eritematosus sistemico.

*7. Sistema nervoso centrale*

Edema cerebrale da tumore primario o metastatico e/o associato a terapia chirurgica o radiante, riacutizzazioni della sclerosi multipla, lesioni acute del midollo spinale. Il trattamento deve iniziare entro 8 ore dal verificarsi del trauma.

*8. Affezioni neoplastiche*

Trattamento palliativo di: leucemie e linfomi negli adulti, leucemia acuta dell'infanzia.

Terapia palliativa dei tumori in fase molto avanzata.

Cortrium può anche essere usato nelle seguenti condizioni:

1. Neurodermite generalizzata;
2. Febbre reumatica acuta;
3. Shock grave: emorragico, traumatico, chirurgico. Nei casi di shock grave, l'uso di CORTRIUM endovena può aiutare nel ripristino della situazione emodinamica. La terapia corticosteroidea non deve essere considerata come sostituzione dei metodi standard per combattere lo shock ma esperienze recenti indicano che l'uso concomitante di dosi massive di corticosteroidi insieme ad altre misure terapeutiche, può aumentare l'indice di sopravvivenza.
4. Ustioni esofagee: in caso di ustioni esofagee dovute ad ingestione di agenti caustici, la terapia corticosteroidea ha diminuito l'incidenza di aderenze e di morbilità. Per esplicare la loro azione i corticosteroidi devono essere somministrati entro 48 ore dalla avvenuta ustione. Uno steroide a rapida azione come Cortrium può essere somministrato insieme a fluidi e antibiotici, quale trattamento iniziale. Dopo esofagoscopia la somministrazione del farmaco può essere interrotta in pazienti che non presentano ustioni. Il trattamento di questi pazienti con danno esofageo dovrebbe continuare con Metilprednisolone acetato o compresse a base di Metilprednisolone acetato se tollerato più antibiotici e drenaggio.
5. Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia antitumorale.
6. Terapia adiuvante nelle gravi pneumopatie da Pneumocystis carinii in soggetti affetti da A.I.D.S. La somministrazione deve essere effettuata entro 24 ore dall'inizio del trattamento antimicrobico.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di metilprednisolone è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Cortrium contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Solu Medrol 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 Cortrium sono ben conosciuti; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Cortrium è somministrato come soluzione iniettabile.

**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 Cortrium.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti/reazioni anafilattoidi * Insufficienza surrenale secondaria * Alterazione dello sviluppo fisico e della crescita di infanti e bambini per uso prolungato * Alterazioni del bilancio elettrolitico e aumentata escrezione di calcio * Aritmie cardiache e/o collasso circolatorio * Euforia e disordini dell’umore * Aggravamento di preesistente instabilità emotiva e di tendenze psicotiche * Diminuzione della densità ossea con possibile osteoporosi * Riattivazione di infezioni latenti (ad esempio infezioni micotiche, tubercolosi, con aumentata reattività alla tubercolina) fino allo shock settico * Mascheramento di infezioni * Diminuita risposta anticorpale e immunitaria a seguito di vaccinazione (con possibile disseminazione virale a seguito di somministrazione di vaccini vivi) |
| Rischi importanti potenziali | * Trombosi (compresa tromboembolia venosa) * Complicazioni neurologiche * Aumentata risposta ai corticosteroidi in pazienti con cirrosi e ipotiroidismo * Perforazione corneale per uso in pazienti con herpes simplex oculare * Aumento della mortalità per uso in soggetti con trauma cranico * Problemi epatici incluse epatiti e aumento del livello di enzimi epatici * Aggravamento di problemi gastrointestinali (coliti ulcerative, ulcere peptiche) fino alla perforazione * Compromissione della capacità di guidare e usare macchinari * Problemi della coagulazione per uso concomitante di acido acetilsalicilico in pazienti con ipoprotrombinamia * Convulsioni per uso concomitante di ciclosporina * Crisi miasteniche per uso concomitante di anticolinesterasici (neostigmina, piridostigmina). * Attività ridotta dei corticosteroidi per uso concomitante con rifampicina o antiepilettivi * Attività aumentata dei corticosteroidi per uso concomitante di troleandromicina, eritromicina, ketoconazolo, metotrexato * Inibizione reciproca del metabolismo per uso concomitante di ciclosporina * Diminuzione dell’efficacia per uso concomitante con corticosteroidi di: * salicilati (con possibile salicismo all’interruzione della terapia corticosteroide) * farmaci antiipertensivi * farmaci ipoglicemizzanti (orali e insulina) * pancuronio * Aumento o diminuzione dell’efficacia di anticoagulanti orali per uso concomitante con corticosteroidi |
| Informazioni mancanti | * Uso in gravidanza ed allattamento * Uso in pazienti con problemi al fegato o ai reni * Uso in pazienti immunocompromessi |

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 Cortrium sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Cortrium 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 Cortrium 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>).