

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RORUPAM**

(rosuvastatina e amlodipina)

**ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.**

**Numero di AIC: 045397**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

RORUPAM è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti (rosuvastatina e amlodipina) e presenti separatamente in altri medicinali già autorizzati.

RORUPAM è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi, rispettivamente rosuvastatina e amlodipina: 10 mg / 5 mg, 10 mg / 10 mg, 20 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg.

RORUPAM è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione, dell’angina pectoris cronica stabile (malattia coronarica che si manifesta con dolore al petto) e dell’angina di Prinzmetal (una forma rara di angina) in pazienti adulti affetti da una delle seguenti condizioni:

* livelli elevati di colesterolo (una condizione chiamata ipercolesterolemia primaria) o livelli elevati di colesterolo e trigliceridi allo stesso tempo (una condizione chiamata dislipidemia)
* livelli elevati di colesterolo di origine ereditaria (una condizione chiamata ipercolesterolemia familiare omozigote)
* necessità di prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti adulti che si stima siano ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

I pazienti che già prendono rosuvastatina e amlodipina in formulazioni separate possono prendere al loro posto una capsula di RORUPAM che contiene entrambi i principi attivi.

Il medicinale di riferimento contenente amlodipina è Norvasc; il medicinale di riferimento contenente rosuvastatina è Crestor; quest’ultimo è stato autorizzato con procedura decentrata con l‘ Olanda come stato di riferimento (http://www.cbg-meb.nl/). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Norvasc e Crestor.

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

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

La dose raccomandata è di una capsula al giorno; il dosaggio della capsula da assumere è definito dal medico per ciascun paziente.

Nei pazienti con problemi ai reni o al fegato potrebbe essere prescritto un dosaggio minore.

Questo medicinale non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti (età inferiore a 18 anni) poiché la sicurezza e l’efficacia non sono state stabilite per questa fascia di età.

Le capsule vanno assunte intere, alla stessa ora, con un po’ di acqua, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA RORUPAM?**

RORUPAM, il cui codice ATC è C10BX09, contiene i principi attivi rosuvastatina e amlodipina in associazione.

Rosuvastatina è un inibitore dell’enzima HMG-CoA reduttasi, coinvolto nella sintesi del colesterolo nell’organismo. La rosuvastatina, inibendo tale enzima , riduce i livelli di colesterolo nel sangue.

Amlodipina è un bloccante dei canali del calcio nelle fibre muscolari lisce e provoca il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni in modo che il sangue possa defluire più facilmente, con conseguente azione antipertensiva.

**4) COME È STATO STUDIATO RORUPAM?**

Poiché RORUPAM contiene due principi attivi noti ed è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati con i due farmaci singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Crestor (rosuvastatina) e Norvasc (amlodipina) autorizzati in Italia. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

RORUPAM è un medicinale contenente due principi attivi noti presenti in due medicinali di riferimento; pertanto, i benefici e rischi ad esso associati sono sovrapponibili a quelli dei due medicinali di riferimento.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 11, 12 e 13  settembre 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei due medicinali di riferimento Crestor e Norvasc, i benefici di RORUPAM 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 (Cnn).

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

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 RORUPAM.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A RORUPAM**

Il **04/12/2019** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di RORUPAM.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con RORUPAM 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 23.10.2019

**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 ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale RORUPAM il **04/12/2019**.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10b della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

RORUPAM è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti (rosuvastatina e amlodipina) e presenti separatamente in altri medicinali già autorizzati in Italia, Crestor (rosuvastatina) e Norvasc (amlodipina) .

RORUPAM, il cui codice ATC è C10BX09, contiene i principi attivi rosuvastatina e amlodipina in associazione.

Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l’enzima limitante la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l’organo bersaglio per l’abbassamento del colesterolo.

Rosuvastatina aumenta, anche, il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumento della captazione e del catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL.

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente determina anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

RORUPAM è indicato come terapia sostitutiva per quei pazienti che sono adeguatamente controllati con rosuvastatina e amlodipina somministrati simultaneamente , al medesimo dosaggio dell’associazione. Il medicinale è indicato per il trattamento dell’ipertensione, dell’ angina pectoris cronica stabile, e dell’ angina di Prinzmetal in pazienti adulti affetti da una delle seguenti condizioni:

- ipercolesterolemia primaria (tipo IIa inclusa ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia (tipo IIb), in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest’ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata;

- ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

- necessità di prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti adulti ritenuti che si stima siano ad alto rischio di insorgenza per di un primo evento cardiovascolare, come terapia in aggiuntiva a alla correzione di altri fattori di rischio.

Poiché RORUPAM contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché i medicinali Crestor (rosuvastatina) e Norvasc (amlodipina) sono autorizzati da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test RORUPAM e quelli dei medicinali Crestor e Norvasc e da uno studio di interazione farmacocinetica tra i due principi attivi.

Lo studio di bioequivalenza e di interazione farmacocinetica sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

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 RORUPAM contiene principi attivi noti presenti 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.1a PRINCIPIO ATTIVO ROSUVASTATIN CALCIUM**

Nome chimico Monocalcium bis (+) 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N methanesulfonylaminopyrimidin)-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenoate

Struttura:



Formula molecolare: C44H54F2N6O12S2Ca

Peso molecolare: 1001.14 g/mol

CAS: [147098-20-2]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: Leggermente solubile in acqua ed etanolo; moderatamente solubile in metanolo.

Polimorfismo: sono conosciute tre forme cristalline ed una forma amorfa della rosuvastatina calcica

Il principio attivo rosuvastatina 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 degli intermedi di sintesi.

I materiali ed 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 (forma amorfa). 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. La rosuvastatina è confezionata sotto atmosfera inerte in un contenitore di polietilene a sua volta confezionato in un contenitore di alluminio termosaldato. Quest’ultimo è introdotto in un contenitore di polietilene ad alta 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 48 mesi.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO AMLODIPINA BESILATO**

Nome chimico: 3-Ethyl-5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfonate

Struttura:

 

Formula molecolare: C26H31ClN2O8S

Peso molecolare: 567.1 g/mol

CAS: [111470-99-6]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: poco solubile in acqua e 2-propanolo, molto solubile in metanolo, moderatamente solubile in etanolo anidro

Polimorfismo: amlodipina besilato non mostra polimorfismo.

Il principio attivo Amlodipina besilato 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 proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea, il quale riporta due siti alternativi per la produzione della sostanza attiva e tre siti per la produzione dei relativi intermedi.

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

il principio attivo è confezionato in doppia sacca in polietilene in contenitore di polietilene; il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

RORUPAM è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi, rispettivamente Rosuvastatina sodica e amlodipina besilato: 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg, 20 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg.

Le capsule da 10 mg/5 mg sono capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo e un cappuccio bianco opaco, riempite con polvere di colore da bianco scuro a giallino. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro rosso “Aml 5 mg” sul corpo e con inchiostro verde “Rsv 10 mg” sul cappuccio.

Le capsule da 10 mg/10 mg sono capsule di gelatina dura, numero 00, con un corpo e un cappuccio bianco opaco, riempite con polvere di colore da bianco scuro a giallino. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro rosso “Aml 10 mg e linea” sul corpo e con inchiostro verde “Rsv 10 mg” sul cappuccio.

Le capsule da 20 mg/5 mg sono capsule di gelatina dura, numero 00, con un corpo e un cappuccio bianco opaco, riempite con polvere di colore da bianco scuro a giallino. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro rosso “Aml 5 mg” sul corpo e con inchiostro verde “Rsv 20 mg e linea” sul cappuccio.

Le capsule da 20 mg/10 mg sono capsule di gelatina dura, numero 00, con un corpo e un cappuccio bianco opaco, riempite con polvere di colore da bianco scuro a giallino. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro rosso “Aml 10 mg” sul corpo e con inchiostro verde “Rsv 20 mg e linea” sul cappuccio.

Gli eccipienti sono i seguenti: Amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina tipo 102, crospovidone tipo A, sodio stearil fumarato. I costituenti della capsula sono: titanio diossido (E171), gelatina.

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

L’unico eccipiente di originale animale è la gelatina; è stata fornita una dichiarazione relativa all’assenza di rischio TSE/BSE.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti. Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente ai due medicinali di riferimento contenenti i due principi attivi: Crestor (Rosuvastatina calcica) e Norvasc (Amlodipina Besilato).

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione rispetto ai medicinali 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**

RORUPAM è confezionato in blister di PA/Alluminio/PVC e Alluminio. 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 con condizioni che prevedono la conservazione a temperatura non superiore a 30°C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto RORUPAM contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente in terapia: questo approccio è accettabile poiché i medicinali di riferimento Crestor e Norvasc sono autorizzati da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

RORUPAM è indicato come terapia sostitutiva in pazienti che sono adeguatamente controllati con rosuvastatina e amlodipina somministrati simultaneamente, al medesimo dosaggio dell’associazione. Il medicinale è indicato per il trattamento dell’ipertensione, dell’angina pectoris cronica stabile, e dell’angina di Prinzmetal in pazienti adulti affetti da una delle seguenti condizioni:

- ipercolesterolemia primaria (tipo IIa inclusa ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia (tipo IIb), in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest’ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata;

- ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

- necessità di prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti adulti ritenuti che si stima siano ad alto rischio di insorgenza per di un primo evento cardiovascolare, come terapia in aggiuntiva a alla correzione di altri fattori di rischio.

**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 rosuvastatina e amlodipina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rosuvastatina e amlodipina besilato è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza e dello studio di interazione farmacocinetica, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto RORUPAM contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente in terapia e presenti in due medicinali Crestor (rosuvastatina) e Norvasc (amlodipina) autorizzati da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di RORUPAM e quelli dei medicinali di riferimento Crestor (rosuvastatina) e Norvasc (amlodipina) e da uno studio di interazione farmacocinetica.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 20 mg di rosuvastatina e 10 mg di amlodipina per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinali di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, 2 sequenze e 2 trattamenti crossover condotto in 56 volontari sani con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di rosuvastatina e amlodipina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, Kel, t½ per rosuvastatina eAUC0-72h, Cmax, tmax, Kel, t½ per amlodipina. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

56 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 51 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Sono stati rilevati ottantaquattro eventi avversi (sonnolenza, mal di testa, costipazione, aumento della bilirubina, feci molli, ipotensione, sincope, nausea, capogiro, sentire caldo e palpitazioni). Non veniva osservato alcun evento avverso grave durante lo studio.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rosuvastatina (20 mg)** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 113966.01 | 107414.96 | 106.10 | 97.97 - 114.90 |
| **Cmax** | 12622.16 | 11725.92 | 107.64 | 96.95 - 119.52 |
| **Amlodipina dose (10 mg)** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 225436.84 | 230547.70 | 97.78 | 94.27 - 101.43 |
| **Cmax** | 6789.20 | 6843.78 | 99.20 | 95.86 - 102.66 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Studio di farmacocinetica**

La richiesta di AIC è supportata anche da uno studio di interazione farmacocinetica tra i principi attivi Rosuvastatina ed amlodipina

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinali di riferimento.

Lo studio di interazione farmacocinetica è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, 3-periodi, 3 sequenze e 3 trattamenti crossover condotto in 57 volontari sani con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 18 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di rosuvastatina e amlodipina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, Kel, t½ per rosuvastatina eAUC0-72h, Cmax, tmax, Kel, t½ per amlodipina. I risultati confermano che gli intervalli di confidenza al 90% la trasformata logaritmica di Cmax, e AUC0-t calcolati per i principi attivi somministrati insieme versus i principi attivi somministrati singolarmente cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%), fatta eccezione per il parametro Cmax per la rosuvastatina che sfora leggermente dal limite superiore ( 126.01 %). Le giustificazioni per tale sforamento dai limiti di accettabilità fornite dall’azienda sono state ritenute accettabili.

Risultati

57 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 56 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Sono stati rilevati 5 eventi avversi (mal di testa, debolezza). Non veniva osservato alcun evento avverso grave durante lo studio.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di interazione farmacocinetica è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rosuvastatina (20 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **R1R2** | **R2** | **Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 113.39 | 100.963 | 112.26 | 106.08– 118.80 |
| **Cmax** | 12.682 | 10.849 | 1116.90 | 108.44– 126.01 |
| **Amlodipina dose (10 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **R1R2** | **R2** | **Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 254.665 | 259.706 | 98.06 | 94.82– 101.41 |
| **Cmax** | 6.614 | 6.678 | 99.04 | 94.60– 103.70 |

*Conclusioni dello studio di interazione farmacocinetica*

I risultati dello studio di interazione farmacocinetica mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti, fatta eccezione per il parametro Cmax per la rosuvastatina che sfora leggermente dal limite superiore ( 126.01 %). Le giustificazioni per tale sforamento dai limiti di accettabilità fornite dall’azienda sono state ritenute accettabili.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia dei due principi attivi di RORUPAM (rosuvastatina e amlodipina) sono ben conosciuti.

**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 RORUPAM.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | -Rabdomiolisi *per rosuvastatina*  -Miopatia, miosite, mialgia, aumento CK , mioglobinuria e  mioglobinemia (nell’ambito della rabdomiolisi and miopatia) *per rosuvastatina*  -aumento delle transaminasi, epatite, ittero *per rosuvastatina*  -Pancreatite *per rosuvastatina*  -perdita della memoria *per rosuvastatina*  -Proteinuria *per rosuvastatina*  -Diabete mellito *per rosuvastatina*  -Depressione *per rosuvastatina*  - Anomalie del sonno (inclusa insonnia ed incubi) *per rosuvastatina*  - Miopatia Necrotizzante Immuno- Mediato (IMNM) *per rosuvastatina*  -Trombocitopenia/riduzione della conta piastrinica *per rosuvastatina*  -SJS/TEN ( Sindrome di Stevens-Johnson and necrolisi epidermica tossica *) per rosuvastatina*  -Patologie dei tendini *per rosuvastatina*  - Neuropatia peroferica *per rosuvastatina*  - Interazione farmaco-farmaco inclusa ciclosporina , varie combinazioni di inbitori delle protease con ritonavir, clopidogrel, gemfibrozil, eltrombopag, dronedarone, warfarin, altri antagonisti della vitamina K, acido fusidico, e ezetimibe \* *per rosuvastatina*  - Edema polmonare per *amlodipina*  -Uso nei pazienti con funzione epatica compromessa per *amlodipina*  -Rischio di eventi cardiovascolare *per amlodipina*  -interazioni farmacologica con inibitori del CYP3A4 inhibitors *per amlodipina* |
| Rischi potenziali importanti | -Insufficienza renale (inclusa insufficienza renale acuta e cronica) e compromissione renale *per rosuvastatina*  -Insufficienza epatica (inclusi necrosi epatica ed epatite fulminante) *per rosuvastatina*  -Malattia polmonare interstiziale (ILD) *per rosuvastatina*  - Sclerosi amiotrofica laterale (ALS) *per rosuvastatina*  - Interazione farmaco-farmaco con fibrati (oltre a gemfibrozil) *per rosuvastatina*  -Uso nei pazienti anziani *per amlodipina*  -cancro della mammella *per amlodipina* |
| Informazioni mancanti | - Studi DDI nella popolazione *per rosuvastatina*  -Usi nei pazienti sotto i 18 anni *per la combinazione*  -Effetti sulla on fertilitità *per amlodipina*  -Uso nelle crisi ipertensive *per amlodipina* |

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 RORUPAM sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che RORUPAM e i medicinali Crestor e Norvasc sono bioequivalenti.

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>).