

**Relazione Pubblica di Valutazione**

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

**TENAMPER**

(perindopril tert-butilamina/amlodipina besilato,

4 mg/5 mg compresse; 4 mg/10 mg compresse; 8 mg/5 mg compresse; 8 mg/10 mg compresse)

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

**Numero di AIC: 049658**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

TENAMPER è un medicinale contenente i principi attivi perindopril tert-butilamina e amlodipina besilato ed è disponibile come compresse contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 4 mg + 5 mg, 8 mg + 5 mg, 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg;

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

Il medicinale di riferimento contenente amlodipina è Norvasc; il medicinale di riferimento contenente perindopril è Prestarium corrispondente al medicinale Coversyl autorizzato in Italia. Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/i>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Norvasc e Coversyl.

TENAMPER si usa per il trattamento della pressione alta (ipertensione) e/o per il trattamento della coronaropatia arteriosa stabile (una condizione in cui il sangue fornito al cuore è ridotto o bloccato).

I pazienti che già prendono perindopril e amlodipina in compresse separate possono prendere al loro posto una compressa di TENAMPER che contiene entrambi i principi attivi.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO TENAMPER?**

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

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. TENAMPER viene prescritto a pazienti che stanno già prendendo perindopril e amlodipina in compresse separate. Se è necessario un cambiamento della dose, i singoli componenti devono essere titolati individualmente. Nei pazienti con problemi ai reni (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) TENAMPER è controindicato. Nei pazienti con problemi epatici non sono stati stabiliti dosaggi specifici per cui si raccomanda in questi pazienti una titolazione individuale della dose con i singoli componenti al fine di individuare la dose ottimale di inizio e la dose di mantenimento di essi e se assunti in concomitanza quindi anche di TENAMPER.

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 compresse vanno assunte intere con un po’ di acqua, da assumere preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto.

**3) COME FUNZIONA TENAMPER?**

TENAMPER, il cui codice ATC è C09BB04, contiene i principi attivi perindopril e amlodipina in associazione, due principi attivi che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica degli antipertensivi. Perindopril è un ACE inibitore, ossia un inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina.

Amlodipina è un bloccante del canale del calcio (calcio antagonista) che appartiene ad una classe di medicinali chiamati diidropiridine.

Insieme agiscono per dilatare e rilassare i vasi sanguigni in modo tale da rendere più facile per il sangue passarvi attraverso e per il cuore mantenere un buon livello di flusso sanguigno.

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

TENAMPER contiene due principi attivi noti ed è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati con i due medicinali singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose. Al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di TENAMPER sono state effettuate prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Prestarium corrispondente al medicinale Coversyl (perindopril) autorizzato in Italia. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

TENAMPER 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’ TENAMPER È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei due medicinali di riferimento Norvasc e Coversyl, i benefici di TENAMPER sono superiori ai rischi individuati. La CSE ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cnn).

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

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 TENAMPER.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A TENAMPER**

Il **27 settembre 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di TENAMPER.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con TENAMPER 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 02/12/2024.

**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 TENAMPER il **27 settembre 2024.**

TENAMPER può essere ottenuto solo su 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.

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

TENAMPER, il cui codice ATC è C09BB04, contiene i principi attivi perindopril e amlodipina in associazione, due principi attivi che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica degli ACE inibitori e dei bloccanti del canale del calcio.

Perindopril è un inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina I in angiotensina II (*Angiotensin Converting Enzyme* ACE). L’enzima di conversione, o chinasi, è un esopeptidasi che consente la conversione dell’angiotensina I in angiotensina II, che è un vaso-costrittore, e causa la degradazione della bradichinina, un vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo.

L’inibizione di ACE causa una riduzione dell’angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell’attività della renina plasmatica (tramite inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone. Poiché l’ACE inattiva la bradichinina, l’inibizione di ACE causa, inoltre, un aumento dell’attività del sistema chinina-callicreina a livello circolatorio e locale (e dunque l’attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all’azione ipotensiva degli ACE inibitori ed è parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio, tosse).

Perindopril agisce tramite il suo metabolita attivo, perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano inibizione dell’attività di ACE *in vitro*.

Amlodipina è un calcio antagonista del gruppo delle diidropiridine (bloccante del canale lento o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello del muscolo liscio cardiaco e della muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo dall’azione antipertensiva è dovuto a un effetto rilassante diretto sul muscolo vascolare liscio. Il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l’angina non è stato pienamente compreso ma l’amlodipina riduce il carico ischemico totale in base ai seguenti due meccanismi d’azione:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche e pertanto riduce la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Poichè la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del postcarico cardiaco riduce il consumo di energia miocardica e le necessità di ossigeno.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina comporta probabilmente la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche sia nelle regioni normalmente ossigenate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l’apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o variante).

TENAMPER è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell’ipertensione essenziale e/o della malattia coronarica stabile in pazienti già controllati con perindopril e amlodipina, somministrati separatamente allo stesso dosaggio.

TENAMPER 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. Al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di TENAMPER sono state effettuate prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Coversyl (perindopril). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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 TENAMPER 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.1a PRINCIPIO ATTIVO PERINDOPRIL TERT-BUTILAMINA**

Nome chimico: 2-Methylpropan-2-amine(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl] amino]propanoyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylate

Struttura:



Formula molecolare: C23H43N3O5

Peso molecolare: 441.6 g/mol

CAS: [107133-36-8]

Aspetto: polvere cristallina leggermente igroscopica bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua e in alcool etilico, molto solubile in metilene cloruro.

Polimorfismo: perindipril mostra polimorfismo.

Il principio attivo perindopril 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 il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in sacche di polietilene inserite in sacche di alluminio poste in una scatola di alluminio; il periodo di retest è stato stabilito in 36 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 il certificato di conformità alla Farmacopea Europea

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 (esternamente nera) collocata in un fusto di polietilene. Il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

TENAMPER è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 4 mg + 5 mg, 8 mg + 5 mg, 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg.

Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

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

Il solo eccipiente di originale animale è il magnesio stearato; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 ai medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Coversyl (perindopril). 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 i diversi 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**

TENAMPER 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 conservazione al riparo dalla luce e dall’umidità.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di TENAMPER è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico TENAMPER è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

TENAMPER è utilizzato come terapia sostitutiva per il trattamento dell’ipertensione essenziale e/o della malattia coronarica stabile in pazienti già controllati con perindopril e amlodipina, somministrati separatamente allo stesso dosaggio.

**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 TENAMPER è ben conosciuta. TENAMPER contiene principi attivi noti e presenti nei medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Coversyl (perindopril) autorizzati in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di TENAMPER e quelli dei medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Prestarium corrispondente al medicinale Coversyl autorizzato in Italia (perindoipril). 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 medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, replicato, 2-periodi, crossover condotto in 42 volontari sani con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 28 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 12 ore (perindopril) e 72 ore (amlodipina) dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di perindopril e amlodipina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, tmax, Kel, t½ per perindopril e AUC0-72h, 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%).

Parametri farmacocinetici.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Perindopril dose (8 mg)** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno** | | | | |
| **Parametro** | **Test[LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 114.25 | 114.56 | 0.9958 | 0.9673 - 1.0253 |
| **AUC0-∞** | 115.15 | 115.45 | 0.9960 | 0.9674 - 1.0255 |
| **Cmax** | 98.06 | 89.39 | 1.0948 | 1.0092 - 1.1877 |
| **Amlodipina dose (10 mg)** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference[LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 264.957 | 260.009 | 1.0190 | 0.9905 - 1.0484 |
| **Cmax** | 260.009 | 6.689 | 1.0450 | 1.0050 - 1.0865 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi 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.

**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 TENAMPER è ben conosciuto.

**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 TENAMPER.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

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 TENAMPER si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

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

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

Il rapporto beneficio/rischio di TENAMPER 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/).