

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5 Data : : 18/11/2024

**ROZETIMAD**

Rosuvastatina/Ezetemibe,

(compresse, 15 mg/10 mg, 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg)

**Ditta Titolare AIC**

Adamed S.r.l.

**Numero di AIC: 045424**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG. Esso spiega come ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG E A COSA SERVE?**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è un medicinale contenente due principi attivi in associazione, la rosuvastatina e l’ezetimibe, ed è disponibile in compresse contenenti diverse combinazioni di dosaggio dei due principi attivi: 5mg/10mg, 10mg/10mg, 15mg/30 mg, 20mg/10mg, 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è un medicinale utilizzato per abbassare i livelli di colesterolo totale, di colesterolo “cattivo” (colesterolo LDL) e delle sostanze grasse nel sangue chiamate trigliceridi. Inoltre, aumenta i livelli di colesterolo “buono” (colesterolo HDL).

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG si usa in sostituzione dei due principi attivi (rosuvastatina ed ezetimibe) in pazienti già in cura e controllati adeguatamente con questi principi attivi assunti alla stessa dose, contemporaneamente ma con medicinali diversi già autorizzati.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG si usa:

* nei pazienti i cui livelli di colesterolo non possono più essere controllati soltanto tramite una dieta a basso contenuto di colesterolo. I pazienti devono continuare a seguire la dieta per ridurre il colesterolo durante la terapia con questo medicinale. Il medico può prescrive ROZETIMAD compresse se i pazienti stanno già assumendo la rosuvastatina e l'ezetimibe con le stesse dosi;
* nei pazienti con un livello di colesterolo nel sangue aumentato (ipercolesterolemia primaria);
* nei pazienti con malattia cardiaca, in quanto riduce il rischio di infarto, ictus, intervento chirurgico per aumentare il flusso di sangue nel cuore, o di ospedalizzazione per dolore al petto.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG ?**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa dello specifico dosaggio.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, devono essere effettuati solo somministrando le sostanze attive separatamente e dopo aver impostato le dosi appropriate è possibile il passaggio a ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG non è adatto ai pazienti:

* che hanno avuto in passato una reazione allergica alla rosuvastatina, all’ezetimibe o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale;
* in stato di gravidanza o allattamento;
* con malattia del fegato;
* con danno renale grave;
* con indolenzimento o dolori muscolari ripetuti o inspiegabili (miopatia);
* che assumono una combinazione di farmaci di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (usati per l'infezione virale del fegato chiamata epatite C)
* che assumono un medicinale chiamato ciclosporina.
* che hanno sviluppato in precedenza una grave eruzione cutanea o desquamazione della pelle, vesciche e / o ulcere alla bocca dopo aver assunto ROZETIMAD o altri medicinali correlati.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG non è inoltre adatto ai pazienti:

* che hanno problemi renali moderati
* che hanno la tiroide che non funziona bene (ipotiroidismo)
* hanno avuto indolenzimento o dolori muscolari ripetuti o inspiegabili, una storia personale o familiare di problemi muscolari o avuto in precedenza problemi muscolari con l’assunzione di altri farmaci per abbassare il colesterolo
* che assumono regolarmente grandi quantità di alcolici
* che sono di origine asiatica (giapponese, cinese, filippina, vietnamita, coreana o indiana)
* che assumono altri medicinali per ridurre il colesterolo, denominati fibrati.

Le compresse vanno assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ di acqua in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG ?**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG , il cui codice ATC è C10BA06, contiene i principi attivi rosuvastatina, che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi, ed ezetimibe, che fa parte di una classe di sostanze ipolipemizzanti, che agiscono abbassando il colesterolo in due modi: diminuendone la produzione da parte dell’organismo stesso e riducendone il livello assorbito dal tratto digestivo.

**4) COME È STATO STUDIATO ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG?**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG 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 medicinali Crestor® (rosuvastatina) e Ezetrol® (ezetimibe). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principi attivi nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG ?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG sono:

* mal di testa;
* dolore allo stomaco;
* costipazione;
* sensazione di malessere;
* dolore muscolare;
* sensazione di debolezza;
* capogiri;
* diabete, più probabile se si hanno alti livelli di zuccheri e grassi nel sangue, se si è in sovrappeso e si ha un’elevata pressione arteriosa;
* sensazione di stanchezza;
* diarrea;
* flatulenza;
* aumento delle transaminasi durante esami del sangue di laboratorio relativi alla funzionalità epatica.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con l’associazione rosuvastatina/ezetimibe si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei medicinali di riferimento Crestor® (rosuvastatina) e Ezetrol® (ezetimibe), i benefici di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG 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 (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG ?**

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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG**

Il 13 dicembre 2024 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG si può leggere il foglio illustrativo ([https://medicinali.aifa.gov.it](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci)) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 02/07/2025.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Adamed S.r.l l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG il 13/12/2024.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG 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. “fixed combination application”.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è un medicinale contenente in associazione due principi attivi, rosuvastatina ed ezetimibe e presenti nei medicinali di riferimento Crestor® e Ezetrol®, autorizzati in Italia da più di 8 anni.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG, il cui codice ATC è C10BA06, è un medicinale contenente due principi attivi in associazione, rosuvastatina ed ezetimibe.

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, inoltre, aumenta 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 e LDL.

Ezetimibe fa parte di una classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l’assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. Ezetimibe è attivo per via orale ed ha un meccanismo d’azione specifico che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (per es.: statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell’acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è indicato come aggiunta alla dieta per il trattamento dell’ipercolesterolemia primaria, e come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari come terapia sostitutiva in pazienti con malattia coronarica (CHD) e storia di sindrome coronarica acuta (ACS), che sono adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG 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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG sono state effettuate prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Crestor® (Rosuvastatina) e Ezetrol® (Ezetimibe). 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.

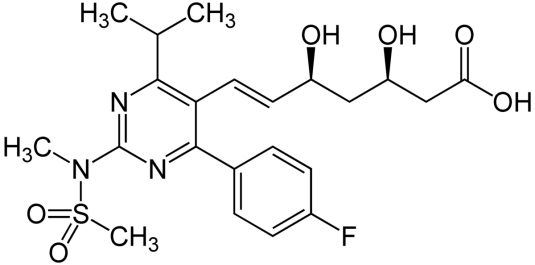
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO ROSUVASTATINA**

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

Struttura:

[](https://www.google.it/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjA_IHy1IbgAhXMxqQKHTM7Do4QjRx6BAgBEAU&url=https://it.wikipedia.org/wiki/Rosuvastatina&psig=AOvVaw3UIlhk7TwLcncssSIAq_31&ust=1548427714469280)

Formula molecolare: C44H54F2N6O12S2Ca

Peso molecolare: 1001,14 g/mol

CAS: [147098-20-2]

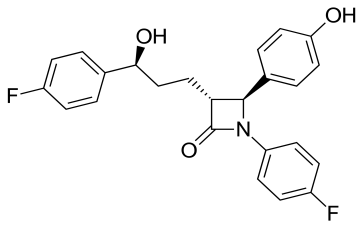
Aspetto: polvere di colore dal bianco al color crema

Solubilità: leggermente solubile in acqua ed etanolo; solubile in metanolo

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO EZETIMIBE**

Nome chimico:1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone

Struttura:

[](https://www.google.it/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj2i_7G1IbgAhUE16QKHa3-D6IQjRx6BAgBEAU&url=https://en.wikipedia.org/wiki/Ezetimibe&psig=AOvVaw2CER8Ip9iuRvgj8wphywuu&ust=1548427586907389)

Formula molecolare: C24H21F2NO3

Peso molecolare: 409.43 g/mol

CAS: [163222-33-1]

Aspetto: Polvere cristallina da bianca a biancastra, idroscopica

Solubilità: Solubile in alcool assoluto (99,5%), solubile in acetonitrile, praticamente insolubile in acqua e in esano.

Dal momento che la procedura in oggetto è stata presentata come line extension del medicinale autorizzato ROZETIMAD per aggiunta dosaggi, le sezioni relative alla produzione dei principi attivi non sono state nuovamente oggetto di valutazione nella presente line extension in quanto già valutate ed autorizzate nell’ambito dell’iter autorizzativo e post autorizzativo del medicinale ROZETIMAD in compresse (dosaggi precedentemente autorizzati 5mg/10mg, 10mg/10mg e 20mg/10mg).

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è disponibile in compresse contenenti diverse combinazioni di dosaggio dei due principi attivi rosuvastatina ed ezetimibe: 15mg/10mg, 30mg/10mg, 40mg/10mg (dosaggi oggetto di domanda di line extension) e 5mg/10mg, 10mg/10mg, 20mg/10mg (dosaggi precedentemente autorizzati).

Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone tipo A, croscaramellosa sodica, sodio laurilsolfato, povidone K 30, magnesio stearato.

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

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; 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.

**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**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è confezionato in blister in PA/AL/PVC/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 30 mesi. ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 deve essere conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce, ma non richiede alcuna temperatura 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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 MG è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 contiene principi attivi noti presente nei medicinali di riferimento: questo approccio è accettabile poiché i medicinali di riferimento Crestor® (rosuvastatina) e Ezetrol® (ezetimibe) sono autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Pertanto dal punto di vista non clinico ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 è utilizzato per

Trattamento dell’ipercolesterolemia primaria

Rosuvastatina/Ezetimibe è indicato, come aggiunta alla dieta, per il trattamento dell’ipercolesterolemia primaria, e come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Rosuvastatina/Ezetimibe è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) come terapia sostitutiva in pazienti con malattia coronarica (CHD) e storia di sindrome coronarica acuta (ACS), che sono adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

**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/home).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 è ben conosciuta. ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 contiene principi attivi noti e presenti nei medicinali di riferimento Crestor® (rosuvastatina) e Ezetrol® (ezetimibe) autorizzato in Italia da più di 8 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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 e quelli dei medicinali di riferimento Crestor® (rosuvastatina) e Ezetrol® (ezetimibe).

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.

*Parametri farmacocinetici.*

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rosuvastatina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 220422.2 | 218844.5 | 100.72 | 95.81-105.88 |
| **Cmax** | 22485.0 | 22658.5 | 99.23 | 92.13-106.89 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ezetimibe libero** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 73438.5 | 75278.3 | 97.56 | 92.83-102.52 |
| **Cmax** | 3539.8 | 3845.1 | 92.06 | 84.38-100.44 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ezetimibe totale** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 665.10 | 672.37 | 98.92 | 95.03-102.97 |
| **Cmax** | 56.01 | 61.62 | 90.90 | 84.80-97.43 |

*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.

I risultati dello studio di bioequivalenza ROS-EZE-BIO-03-20 condotto con il dosaggio da 40mg+10mg può essere estrapolato agli altri dosaggi da 30 mg+10 mg and 15 mg+10 mg, in quanto sono stati soddisfatti i requisiti per la concessione del waiver di cui al paragrafo 4.1.6 della linea guida Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/98 rev.1/Corr\*\*.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di <denominazione medicinale>.

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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 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 ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 e i medicinali di riferimento Crestor® (rosuvastatina) e Ezetrol® (ezetimibe) sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di ROZETIMAD, COMPRESSE, 15 MG/10 MG, 30 MG/10 MG, 40 MG/10 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/home>).