

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**BOTINERO**

(perindopril e amlodipina)

**Cipros**

**Numero di AIC: 045200**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

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

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

Botinero è utilizzato 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 Botinero che contiene entrambi i principi attivi.

Il medicinale di riferimento contenente amlodipina è Norvasc; il medicinale di riferimento contenente perindopril è Coversyl; quest’ultimo è stato autorizzato con procedura decentrata con la Francia come stato di riferimento (<http://www.ansm.sante.fr>). 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 Coversyl.

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

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

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

Nei pazienti con problemi ai reni o al fegato e ai pazienti anziani 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 compresse vanno assunte intere con un po’ di acqua, da assumere preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto.

**3) COME FUNZIONA Botinero?**

Botinero, 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.

L’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.

Il perindopril è un inibitore di un enzima che determina la conversione di angiotensina I in angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice, e la degradazione della bradichinina, una sostanza ad azione vasodilatatrice: la ridotta formazione di angiotensina II e livelli più elevati di bradichinina comportano vasodilatazione e un abbassamento della pressione del sangue.

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

Poiché Botinero 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 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 Botinero?**

Botinero 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’ Botinero E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta di 12-14 luglio 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei due medicinali di riferimento Norvasc e Coversyl, i benefici di Botinero 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Botinero.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Botinero**

Il 15 novembre 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Botinero.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Botinero 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 22.09.2017

**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 Cipros l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Botinero il 15 novembre 2017.

Botinero 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.

Botinero 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).

Botinero, 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.

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni di 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).

Perindopril inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, perindopril causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.

Botinero è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell’ipertensione essenziale e/o per la coronaropatia arteriosa stabile in pazienti già controllati con perindopril e amlodipina somministrati contemporaneamente alla stessa dose.

Poiché Botinero contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché i medicinali Norvasc (amlodipina) e Coversyl (perindopril) 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 Botinero e quelli dei medicinali Norvasc e Prestarium corrispondente al medicinale Coversyl autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto 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 Botinero 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 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; 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. Il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Botinero 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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente ai due medicinali di riferimento contenenti i due principi attivi: Norvasc (amlodipina) e Coversyl (perindopril).

Sono stati forniti dati comparatici relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto ai medicinali di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e il relativo 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**

Botinero 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 2 anni con conservazione al riparo da luce e umidità.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Botinero 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.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Botinero è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell’ipertensione essenziale e/o per la coronaropatia arteriosa stabile in pazienti già controllati con perindopril e amlodipina somministrati contemporaneamente alla stessa dose.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di perindopril e amlodipina besilato è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Botinero contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione e presenti in due medicinali Norvasc (amlodipina) e Coversyl (perindopril) 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 Botinero 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 medicinali 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-∞, Cmax, tmax, Kel, t½ per perindopril 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

42 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 40 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati per il principio attivo perindopril e 38 soggetti soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati per il principio attivo amlodipina.

*Sicurezza*

Sono stati rilevati sei eventi avversi (mal di testa, nausea, vomito, mialgia, ipotensione, capogiro). 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.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 Botinero (perindopril 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 Botinero.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Reazioni di ipersensibilità (compreso angioedema, soprattutto per uso in pazienti di colore)  Grave ipotensione  Iperpotassiemia  Uso in pazienti in stato di shock (compreso shock cardiogeno)  Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia  Ipotensione, iperpotassiemia, possibile danno del rene dovuta al doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone  Feto tossicità per uso nel secondo e terzo trimestre di gravidanza |
| Rischi potenziali importanti | Uso nel primo trimestre di gravidanza |
| Informazioni mancanti | Uso in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni  Uso durante l’allattamento  Uso in pazienti in grave compromissione renale  Uso in pazienti in grave compromissione epatica |

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 Botinero sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Botinero 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 Botinero 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 Botinero e i medicinali Norvasc e Coversyl 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>).