

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**OLMESARTAN SAGAEM**

(Olmesartan)

**Sagaem For Life**

**Numero di AIC: 044634**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Olmesartan Sagaem è un medicinale contenente il principio attivo olmesartan ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg, 20 mg e 40 mg di principio attivo.

Olmesartan Sagaem è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Olmetec, autorizzato in Italia con procedura decentrata con la Germania come stato di riferimento (<http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html>). 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 Olmetec.

Olmesartan Sagaem si usa per il trattamento della pressione alta (chiamata anche “ipertensione arteriosa”).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Olmesartan Sagaem?**

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

Generalmente, la dose giornaliera raccomandata è di una compressa da 10 mg.

Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisca un adeguato controllo della pressione, la dose può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno. Se è richiesta un’ulteriore riduzione dei valori pressori, la dose può essere ulteriormente aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno o può essere associata terapia con idroclorotiazide, un medicinale diuretico.

Nei pazienti con problemi non gravi ai reni e al fegato è possibile che il dosaggio sia più basso.

I pazienti con problemi gravi ai reni e al fegato non devono usare questo medicinale.

Olmesartan Sagaem non deve essere impiegato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sull’efficacia di olmesartan in questi pazienti.

Le compresse devono essere deglutite intere (non masticate) possibilmente sempre alla stessa ora, con un po’ di acqua, indipendentemente dal cibo.

**3) COME FUNZIONA Olmesartan Sagaem?**

Olmesartan Sagaem, il cui codice ATC è C09CA08, contiene il principio attivo olmesartan medoxomil che è un pro-farmaco rapidamente convertito nell’intestino in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan che è un antagonista dell’angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice; olmesartan agisce bloccando l’attività di angiotensina II e determinando, di conseguenza, una vasodilatazione e un abbassamento della pressione del sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Olmesartan Sagaem?**

Poiché Olmesartan Sagaem è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Olmetec. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

Olmesartan Sagaem è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Olmesartan Sagaem E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 5-7 dicembre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Olmetec, i benefici di Olmesartan Sagaem 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).

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

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 Olmesartan Sagaem.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Olmesartan Sagaem**

Il 16 maggio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Olmesartan Sagaem.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Olmesartan Sagaem 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 07.02.2017.

**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 Sagaem For Life l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Olmesartan Sagaem il 16 maggio 2017.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Olmesartan Sagaem è un medicinale generico contenente il principio attivo olmesartan presente nel medicinale di riferimento Olmetec, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Olmesartan Sagaem, il cui codice ATC è C09CA08, contiene il principio attivo olmesartan che è un antagonista dell’angiotensina II. L’angiotensina II è l’ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell’ipertensione e di altre malattie cardiovascolari. Esso ha anche un ruolo nella patogenesi dell’ipertrofia e del danno d’organo. Gli effetti fisiologici maggiori dell’angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell’equilibrio idrosalino e stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT1).

Olmesartan Sagaem è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione arteriosa essenziale.

Poiché Olmesartan Sagaem contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Olmetec è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Olmesartan Sagaem e quelli del medicinale di riferimento Olmetec.

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.

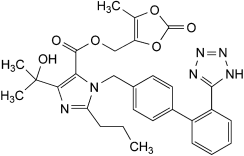
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Olmesartan Sagaem contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO OLMESARTAN MEDOXOMIL**

Nome chimico: (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate.

Struttura:



Formula molecolare: C29H30N6O6

Peso molecolare: 558.6 g/mol

# CAS: [144689-63-4]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, poco solubile in etanolo 96%, praticamente insolubile in eptano.

Polimorfismo: il principio attivo presenta polimorfismo.

Il principio attivo olmesartan medoxomil è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore di principio attivo il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

Il confezionamento è costituito da busta di polietilene posta all’interno di una busta in lamina di alluminio; le due buste sono poste in un contenitore in polietilene. il periodo di re-test è stabilito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Olmesartan Sagaem è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg, 20 mg e 40 mg di olmesartan.

*Compresse 10 mg*: le compresse sono di colore bianco, di forma rotonda, convesse, con impresso “O” su un lato della compressa e “10” sull’altro lato.

*Compresse 20 mg*: le compresse sono di colore bianco, di forma rotonda, convesse, con impresso “O” su un lato della compressa e incise sull’altro lato con “2” sul lato sinistro dell’incisione e “0” sul lato destro.

*Compresse 40 mg*: le compresse sono di colore bianco, di forma ovale, con impresso “O” su un lato della compressa e incise sull’altro lato con “4” sul lato sinistro dell’incisione e “0” sul lato destro.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo della compressa*: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, magnesio stearato

#### Rivestimento: Opadry II 85F18378 bianco (titanio diossido (E 171), talco, alcool polivinilico, macrogol 3350).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione e di Opadry, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Olmetec.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Olmesartan Sagaem è confezionato in di blister OPA/Alluminio/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 2 anni senza alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Olmesartan Sagaem è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione arteriosa.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di olmesartan è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Olmesartan Sagaem contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Olmetec autorizzato in Italia 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 Olmesartan Sagaem e quelli del medicinale di riferimento Olmetec.

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.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (40 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (40 mg), 2-periodi, crossover condotto in 34 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo un digiuno di almeno 10 ore, il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per altre 4 ore dopo la somministrazione. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 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 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di olmesartan sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, Kel, t½. 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

34 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

In totale sono stati rilevati 39 eventi avversi di entità da lieve a moderata: 15 dopo somministrazione del medicinale test (principalmente mal di testa, sonnolenza ed ipertensione) e 24 dopo somministrazione del medicinale di riferimento (principalmente mal di testa, sonnolenza ed ipertensione).

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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Olmesartan (1 x 40 mg)** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 102.75 | 96.03-109.93 |
| **Cmax** | 101.83 | 94.18-110.10 |

*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.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Olmesartan Sagaem 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 Olmesartan Sagaem.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | * + Ipotensione;   + Ipercaliemia;   + Ipercreatinemia;   + Insufficienza renale acuta;   + Enteropatia simil-sprue;   + Ostruzione biliare;   + Ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale come conseguenza del duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l’uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell’angiotensina II o aliskiren;   + Parziale perdita di efficacia quando olmesartan è somministrato contemporaneamente a FANS; * Reazioni di ipersensibilità. |
| Rischi potenziali importanti | * + Infarto del miocardio o ictus in pazienti con malattia ischemica cardiaca o patologia cerebrovascolare;   + Ridotta o mancata efficacia in pazienti di pelle nera;   + Aumento dei livelli degli enzimi epatici;   + Diminuzione dei livelli di emoglobina e/o dell’ematocrito;   + Uso in pazienti con stenosi della valvola aortica o mitrale o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva;   + Rischio cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo II;   + Rabdomiolisi;   + Aumentata tossicità del litio, quando somministrato contemporaneamente a olmesartan; * Fetotossicità. |
| Informazioni mancanti | * + Uso durante l’allattamento;   + Uso in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni; * Uso in pazienti con insufficienza epatica grave. |

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 Olmesartan Sagaem sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Olmesartan Sagaem 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 Olmesartan Sagaem 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 Olmesartan Sagaem e il medicinale di riferimento Olmetec 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>).