

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE SAGAEM**

(Olmesartan e idroclorotiazide)

**Sagaem For Life**

**Numero di AIC: 044869**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem è un medicinale contenente i principi attivi olmesartan e idroclorotiazide ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 20 mg/12.5 mg, 20 mg/25 mg, 40 mg/12.5 mg e 40 mg/25 mg rispettivamente di olmesartan e idroclorotiazide.

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Olmegan, 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 Olmegan.

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem si usa per il trattamento della pressione alta (chiamata anche “ipertensione arteriosa”) negli adulti quando olmesartan da solo non controlla adeguatamente la pressione arteriosa. Quando vengono somministrati insieme, i due principi attivi di Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem aiutano a ridurre la pressione arteriosa più di quanto non facciano se somministrati da soli.

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

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

Generalmente, la dose giornaliera raccomandata è di una compressa. Il dosaggio della compressa sarà stabilito dal medico in relazione allo stato clinico del paziente.

Nei pazienti con problemi non gravi ai reni e al fegato il medico potrà stabilire delle dosi più basse.

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

Olmesartan e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide Sagaem?**

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem, il cui codice ATC è C09DA08, contiene i principi attivi olmesartan medoxomil e idroclorotiazide.

Olmesartan medoxomil 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.

Idroclorotiazide è una sostanza con attività diuretica: inibisce il riassorbimento attivo di sodio e, quindi, favorisce l’escrezione di sodio, cloro e acqua; aumentando il volume dei liquidi escreti dal rene, contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

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

Poiché Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Olmegan Plus autorizzato in Germania; Olmegan Plus corrisponde al medicinale Olmegan 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 Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem?**

Olmesartan e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide Sagaem E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 aprile 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Olmegan, i benefici di Olmesartan e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide Sagaem.

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

Il 4 agosto 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Olmesartan e idroclorotiazide 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 10.04.2017

**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 e idroclorotiazide Sagaem il 4 agosto 2017.

Olmesartan e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide Sagaem è un medicinale generico contenente i principi attivi olmesartan e idroclorotiazide presenti nel medicinale di riferimento Olmegan, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem, il cui codice ATC è C09CA08, contiene i principi attivi olmesartan e idroclorotiazide.

Olmesartan 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).

Idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio, principalmente nei tubuli renali distali, e favorisce l’escrezione di sodio, cloro e acqua. L’escrezione renale di potassio e magnesio aumenta in maniera dose-dipendente, mentre il calcio è riassorbito in maggior misura. Idroclorotiazide diminuisce il volume plasmatico e i liquidi extracellulari e riduce la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Durante la terapia a lungo termine, la riduzione delle resistenze periferiche contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

Olmesartan e Idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem è utilizzato negli adulti per il trattamento dell’ipertensione arteriosa quando questa non sia adeguatamente controllata da olmesartan da solo.

Poiché Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Olmegan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem e quelli del medicinale di riferimento Olmegan.

Gli studi di bioequivalenza 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.

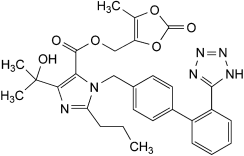
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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 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 ai due produttori di principio attivo proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

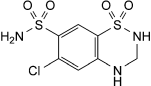
Il confezionamento è costituito per un produttore da una sacca di polietilene posta all’interno di una sacca di alluminio; le due sacche sono poste in un contenitore in polietilene; per il secondo produttore da una doppia sacca (quella interna nera) di polietilene posta in una sacca di trilaminato; le due sacche sono poste in un contenitore in polietilene.

Il periodo di re-test è stabilito in 60 mesi per entrambi i produttori.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO IDROCLOROTIAZIDE**

Nome chimico: 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

Struttura:



Formula molecolare: C7H8ClN3O4S2

Peso molecolare:492.5 g/mol

# CAS: [58-93-5]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto poco solubile in acqua, solubile in acetone, scarsamente solubile in etanolo (96 per cento). Si dissolve in soluzioni diluite di idrossidi.

Il principio attivo Idroclorotiazide è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai tre produttori di principio attivo proposti 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 primario è costituito per un produttore da una sacca di polietilene posta in sacca di alluminio laminato; le due sacche sono poste in contenitore in HDPE; per il secondo produttore da doppia sacca di polietilene inserita in un contenitore in HDPE; per il terzo, da una doppia sacca di polietilene inserita in un contenitore in fibra o HDPE; per tutti i produttori è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 20 mg/12.5 mg, 20 mg/25 mg, 40 mg/12.5 mg e 40 mg/25 mg rispettivamente di olmesartan e idroclorotiazide.

*Compresse 20 mg/12.5 mg*: compresse circolari biconvesse di colore giallo rossastro.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo*: polietilen-glicole, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

*Rivestimento*: Opadry giallo- 03B82849

*Compresse 20 mg/25 mg*: compresse circolari biconvesse di colore rosa, con linea di frattura su un lato.

*Nucleo*: polietilen-glicole, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

*Rivestimento*: Opadry Pink- 03B84974

*Compresse 40 mg/12.5 mg*: compresse ovali biconvesse di colore giallo rossastro.

*Nucleo*: polietilen-glicole, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

*Rivestimento*: Opadry giallo- 03B82849

*Compresse 40 mg/25 mg*: compresse ovali biconvesse di colore rosa, con linea di frattura su un lato.

*Nucleo*: polietilen-glicole, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

*Rivestimento*: Opadry Pink- 03B84974

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione 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 Olmegan.

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 e idroclorotiazide Sagaem è confezionato in blister Alluminio/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 a temperatura inferire a 25°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Olmegan 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 e idroclorotiazide Sagaem è utilizzato negli adulti per il trattamento dell’ipertensione arteriosa quando questa non sia adeguatamente controllata da olmesartan da solo.

**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 e di idroclorotiazide è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di olmesartan e idroclorotiazide è ben conosciuta. Con l’eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale Olmegan autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem e quelli del medicinale di riferimento.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo dei dosaggi maggiori (40 mg/25 mg e 20 mg/25 mg) per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

*Studio BE - dosaggio 20 mg/25 mg*

Il primo studio di bioequivalenza che confronta il medicinale test e reference ai dosaggi 20 mg/25mg è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 35 volontari sani maschi con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 10 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 e idroclorotiazide 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

36 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 35 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

E' stato rilevato un evento avverso dopo somministrazione del medicinale test (dolore del tratto addominale superiore) . 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 Dose (20 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 5941.993 | 5511.655 | 107.8 | 102.18 - 113.74 |
| **AUC0-∞** | 6029.540 | 5590.921 | 107.8 | 102.31-113.68 |
| **Cmax** | 872.717 | 802.308 | 108.8 | 102.09 - 115.90 |
| **IDROCLOROTIAZIDE Dose (25 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1291.452 | 1303.409 | 99.1 | 94.70- 103.67 |
| **AUC0-∞** | 1328.803 | 1337.454 | 99.4 | 95.08 - 103.82 |
| **Cmax** | 168.199 | 169.440 | 99.3 | 94.21 - 104.59 |

*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 BE - dosaggio 40 mg/25 mg*

Il secondo studio di bioequivalenza che confronta il medicinale test e reference ai dosaggi 40 mg/25mg è uno studio comparativo, in cieco, randomizzato, a dose singola, 3-periodi, crossover condotto in 29 volontari sani maschi con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 10 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 e idroclorotiazide 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

30 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 29 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

In totale sono stati rilevati 3 eventi avversi di entità da lieve a moderata: 1 dopo somministrazione del medicinale test (mal di testa) e 2 dopo somministrazione del medicinale di riferimento (mal di testa e aumento della glicemia). 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 Dose (40 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 9587.462 | 9615.149 | 99.7 | 92.63- 107.33% |
| **AUC0-∞** | 9688.341 | 9723.610 | 99.6 | 92.58- 107.24% |
| **Cmax** | 1328.742 | 1328.742 | 101.4 | 94.08- 109.29% |
| **IDROCLOROTIAZIDE Dose (25 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1291.452 | 1303.409 | 99.1 | 94.70- 103.67 |
| **AUC0-∞** | 1328.803 | 1337.454 | 99.4 | 95.08 - 103.82 |
| **Cmax** | 168.199 | 169.440 | 99.3 | 94.21 - 104.59 |

*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 dei principi attivi di Olmesartan e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide Sagaem.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | * Ipersensibilità * Insufficienza renale * Ipopotassiemia, iperpotassiemia, iponatriemia, iperuricemia sintomatica * Fetotossicità per uso nel secondo e terzo trimestre di gravidanza * Ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale come conseguenza del duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) * Aumentata tossicità del litio, quando somministrato contemporaneamente a olmesartan * Enteropatia simil-sprue * Esacerbazione/attivazione di lupus eritematoso sistemico * Ipotensione * Effetti negativi sul metabolismo di glucosio e lipidi * Coma epatico o malattia epatica progressiva per uso in pazienti con malattia epatica |
| Rischi potenziali importanti | * Ipopotassiemia per interazione potenziale con prodotti con effetti sui livelli di potassio * Iperpotassiemia specialmente in presenza di malattia renale e/o malattia cardiaca e diabete mellito * Aumentato rischio di eventi fatali per cause cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 e rischi addizionali cardiovascolari * Uso in pazienti con stenosi dell’arteria renale, dell’aorta o della valvola mitrale o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva * Teratogenicità per uso per primo trimestre di gravidanza * rabdomiolisi * Infarto del miocardio o ictus in pazienti con malattia ischemica cardiaca o patologia cerebrovascolare * Mancanza di efficacia in gruppi etnici neri |
| Informazioni mancanti | * Uso in pazienti pediatrici (<18 anni) * Uso durante l’allattamento * Uso in pazienti con un recente trapianto di fegato * Uso in pazienti con insufficienza epatica grave * Uso in pazienti con insufficienza renale 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 e idroclorotiazide Sagaem sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Gli studi di bioequivalenza e le loro conclusioni confermano che Olmesartan e idroclorotiazide Sagaem e il medicinale di riferimento Olmegan 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>).