

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ROSETEM**

(Rosuvastatina/Ezetimibe)

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

**Numero di AIC: 045310**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

ROSETEM 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, 20mg/10mg.

ROSETEM 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).

ROSETEM 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.

ROSETEM 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 ROSETEM 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) COM’ È PRESCRITTO/USATO ROSETEM?**

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

La dose raccomandata giornaliera negli adulti varia da 5/10 mg a 20/10 mg, somministrata in dose singola.

ROSETEM compresse 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 ROSETEM compresse.

ROSETEM non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

ROSETEM 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 in allattamento;

- con malattia del fegato;

- con danno renale grave;

- con indolenzimento o dolori muscolari ripetuti o inspiegabili (miopatia);

- che assumono un medicinale chiamato ciclosporina.

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 ROSETEM?**

ROSETEM, 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 nuova 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 ROSETEM?**

Poiché ROSETEM 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 ROSETEM?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con ROSETEM 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 ROSETEM si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ROSETEM E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 29/30/31.10.18, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di ROSETEM 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 è la classificazione provvisoria Cnn.

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

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 ROSETEM.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ROSETEM**

Il 11/02/2019 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ROSETEM.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ROSETEM 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 1/02/2019.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

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

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a ERREKAPPA Euroterapici S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ROSETEM il 11/02/2019.

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

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

ROSETEM, 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 nuova 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.

ROSETEM 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.

ROSETEM 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.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test ROSETEM e quelli dei singoli medicinali di riferimento, Crestor 20 mg compresse rivestite con film ed Ezetrol 10 mg compresse, autorizzati in Italia.

Per i due dosaggi inferiori è stato ritenuto accettabile il Biowaiver.

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 regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

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.

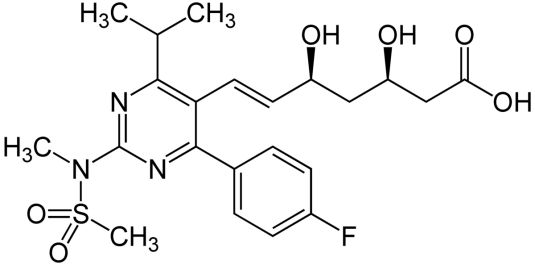
Il titolare di AIC ha presentato la valutazione del Rischio ambientale ed inoltre non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

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

Polimorfismo: sono conosciute tre forme cristalline ed una forma amorfa della rosuvastatina calcica

Il principio attivo rosuvastatina è presente in Farmacopea Europea, il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali ed i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata (forma amorfa). Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

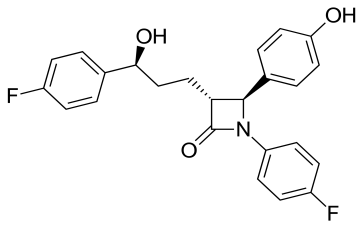
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. La rosuvastatina è confezionata sotto atmosfera inerte in un contenitore di polietilene a sua volta confezionato in un contenitore di alluminio. Quest’ultimo è introdotto in un contenitore di polietilene ad alta densità.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi.

**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.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da un contenitore di polietilene a sua volta confezionato in un contenitore di alluminio. Quest’ultimo è introdotto in un contenitore di polietilene ad alta densità.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 48 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ROSETEM è disponibile in compresse contenenti diverse combinazioni di dosaggio dei due principi attivi rosuvastatina ed ezetimibe: 5mg/10mg, 10mg/10mg, 20mg/10mg.

Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina tipo 102, cellulosa microcristallina tipo 101, croscaramellosa sodica, crospovidone, povidone, sodio laurilsolfato, 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto ai medicinali Crestor ed Ezetrol. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

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

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

**Specifiche del prodotto finito**

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

**Contenitore**

ROSETEM è confezionato in blister di PA/Al/PVC-Al.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna 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 ROSETEM è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di ROSETEM dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto ROSETEM contiene due principi attivi noti.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di rosuvastatina ed ezetimibe sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di rosuvastatina ed ezetimibe.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

ROSETEM 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.

ROSETEM 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.

**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 rosuvastatina ed ezetimibe è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rosuvastatina ed ezetimibe è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto ROSETEM contiene due principi attivi noti autorizzati 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 ROSETEM e quelli dei medicinali Crestor ed Ezetrol.

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.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 20mg/10mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo randomizzato, a dose singola, 2-periodi, cross-over condotto in 56 volontari sani di sesso maschile e femminile non in gravidanza in condizioni di digiuno.

Un soddisfacente periodo di wash-out di 14 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 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di rosuvastatina ed ezetimibe sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC opportunamente convalidato.

Per rosuvastatina ed ezetimibe (non coniugato e totale) sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinali 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

56 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 55 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 17 eventi avversi correlati al trattamento in 13 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati: dolore e gonfiore al sito del catetere, presincope, sonnolenza, mal di testa, flatulenza. Non sono stati riportati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza (ROS-EZE-BIO-01) è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rosuvastatina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t**  **ng/ml/h** | 120.14 ± 60.05 | 122.19 ± 63.33 | 99.23 | 92.87-106.03 |
| **AUC0-∞**  **ng/ml/h** | 123.91 ± 61.44 | 129.99 ± 68.00 | 99.38 | 92.99-106.21 |
| **Cmax**  **ng/ml** | 13.50 ± 7.22 | 13.44 ± 7.60 | 102.27 | 94.31-110.91 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ezetimibe non coniugato** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t**  **ng/ml/h** | 82.97 ± 29.24 | 85.31 ± 29.66 | 96.39 | 91.75-101.27 |
| **AUC0-∞**  **ng/ml/h** | 95.40 ± 34.62 | 95.03 ± 36.05 | 97.18 | 90.95-103.85 |
| **Cmax**  **ng/ml** | 3.96 ± 2.24 | 4.22 ± 1.63 | 89.71 | 83.18-96.75 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ezetimibe totale** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t**  **ng/ml/h** | 670.94 ± 294.86 | 709.61 ± 287.91 | 92.85 | 89.57-96.26 |
| **AUC0-∞**  **ng/ml/h** | 794.78 ± 371.11 | 791.75 ± 303.49 | 91.20 | 85.42-97.37 |
| **Cmax**  **ng/ml** | 57.74 ± 32.90 | 82.14 ± 39.19 | 68.08 | 63.74-72.72 |

*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**

È stata fornita una revisione completa dei dati disponibili in letteratura sull'efficacia e sulla sicurezza di rosuvastatina ed ezetimibe (usati come monoterapia ed in combinazione) nelle indicazioni proposte.

**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 ROSETEM.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Effetti muscolari scheletrici: mialgia, miopatia, miosite, aumento dei livelli di CK, rabdomiolisi (con o senza insufficienza renale acuta), miopatia necrotizzante immuno-mediata, mioglobinuria e mioglobinemia (nell’ambito della rabdomiolisi e miopatia) * Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema * Funzionalità epatica anormale: aumento delle transaminasi, epatite, ittero * Effetti urinari (proteinuria) * Pancreatite * Diabete mellito * Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica * Interazioni farmaco-farmaco (che includono: ciclosporina, varie combinazioni di inibitori della proteasi con ritonavir, gemfibrozil,   eltrombopag, dronedarone, itraconazolo, warfarin, altri  antagonisti della vitamina K ed ezetimibe)   * Sindrome della rottura del tendine e della cuffia dei rotatori * Trombocitopenia/diminuzione della conta piastrinica * Perdita di memoria * Depressione * Disturbi del sonno (inclusi insonnia e incubi) |
| Rischi importanti potenziali | * Insufficienza epatica: inclusa necrosi epatica ed epatite fulminante * Malattia polmonare interstiziale * Insufficienza renale (inclusa insufficienza renale acuta e cronica) e   danno renale   * Neuropatia periferica * Sclerosi laterale amiotrofica * Colecistite/colelitiasi * Interazione farmaco-farmaco con fibrati (diversi da gemfibrozil) * Uso off-label (incluso uso pediatrico off-label) |
| Informazioni mancanti | * Uso del prodotto nei bambini * Uso del prodotto negli anziani * Gravidanza e allattamento * Uso del prodotto in pazienti con grave insufficienza epatica * Uso del prodotto in pazienti con insufficienza renale grave * Uso del prodotto nella popolazione asiatica: esposizione plasmatica aumentata * Uso del prodotto in pazienti con livelli molto bassi di colesterolo LDL (LDL-C) * Uso del prodotto in pazienti con polimorfismi genetici: aumento dell'esposizione plasmatica |

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 ROSETEM sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di ROSETEM 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 ROSETEM 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 ROSETEM ed i medicinali di riferimento Crestor ed Ezetrol 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>).