

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**SAMBETAN**

(ramipril e amlodipina besilato)

**Cipros**

**Numero di AIC: 044036**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

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

Sambetan è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 2,5 mg + 5 mg (capsula di rosa pallido), 5 mg + 5 mg (capsula di colore rosa), 10 mg + 5 mg (capsula di colore rosa scuro), 5 mg + 10 mg (capsula di colore rosso-marrone), 10 mg + 10 mg (capsula di colore marrone).

Sambetan si usa per il trattamento della pressione alta (ipertensione), in sostituzione dei due principi attivi (ramipril e amlodipina besilato) in pazienti già in cura e controllati adeguatamente con questi principi attivi assunti alla stessa dose, contemporaneamente ma con medicinali diversi.

Il medicinale di riferimento contenente amlodipina besilato è Norvasc; il medicinale di riferimento contenente ramipril è Triatec. Quest’ultimo è stato autorizzato 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 Norvasc e Triatec.

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

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

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

Nei pazienti con problemi ai reni o al fegato potrebbe essere prescritto un dosaggio minore.

Le capsule vanno assunte intere (non sbriciolate o masticate) con un po’ di acqua, possibilmente sempre alla stessa ora, anche indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Sambetan?**

Sambetan, il cui codice ATC è C09BB07, contiene i principi attivi ramipril e amlodipina besilato 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 ramipril 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 Sambetan?**

Poiché Sambetan 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 besilato) e Triatec (ramipril). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Sambetan?**

Sambetan 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 medicinali di riferimento.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 giugno 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei due medicinali di riferimento Norvasc e Triatec, i benefici di Sambetan 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 Sambetan?**

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 Sambetan.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Sambetan**

Il 13 settembre 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Sambetan.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Sambetan 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 27.05.2016.

**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 Sambetan il 13 settembre 2016.

Sambetan 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.

Sambetan è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti (ramipril e amlodipina besilato) e presenti separatamente in altri medicinali già autorizzati, Norvasc (amlodipina besilato) autorizzato il 2 aprile 1990 e Triatec (ramipril) autorizzato nelle diverse confezioni tra il 1980 e il 2004.

Sambetan, il cui codice ATC è C09BB07, contiene i principi attivi ramipril e amlodipina besilato 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).

Il ramiprilato, metabolita attivo del pro farmaco ramipril, 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, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.

Sambetan è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti con pressione arteriosa adeguatamente controllata con amlodipina e ramipril somministrati contemporaneamente alla stessa dose.

Poiché Sambetan 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 besilato) e Triatec (ramipril) 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 Sambetan e quelli dei medicinali Norvasc e Triatec.

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.

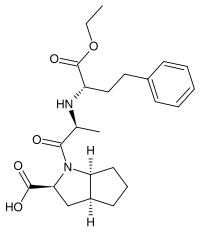
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Sambetan contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO RAMIPRIL**

Nome chimico: (2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-henylpropyl]amino] propanoyl] octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid

Struttura:



Formula molecolare: C23H32N2O5

Peso molecolare: 416.5 g/mol

CAS: [87333-19-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: poco solubile in acqua, molto solubile in metanolo.

Polimorfismo: rampril non mostra polimorfismo.

Il principio attivo Ramipril 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.

Ad eccezione del confezionamento primario e della stabilità, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore (sacche di polietilene inserite in sacche di alluminio), per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, per il principio attivo ramipril è stato approvato un periodo di retest di 24 mesi, quando conservato ad una temperatura inferiore a 25°C.

**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**

Sambetan è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 2,5 mg + 5 mg (capsula di rosa pallido), 5 mg + 5 mg (capsula di colore rosa), 10 mg + 5 mg (capsula di colore rosa scuro), 5 mg + 10 mg (capsula di colore rosso-marrone), 10 mg + 10 mg (capsula di colore marrone).

Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina (grado: 200), calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato, amido pregelatinizzato a basso contenuto di umidità, sodio amido glicolato (tipo A), sodio stearilfumarato.

*Involucro della capsula* (2,5 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 5 mg + 10 mg): ossido di ferro rosso (E172),titanio diossido (E171), gelatina.

*Involucro della capsula* (10 mg + 10 mg): ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172), titanio diossido (E171), gelatina.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti ossido di ferro giallo (E172), ossido di fero rosso (E172), ossido di ferro nero (E172 le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; 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 besilato) e Triatec (ramipril).

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 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**

Sambetan è confezionato in blister di PA/Alluminio/PVC (laminato) 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 30 mesi per il dosaggio 2,5 mg + 5 mg, 3 anni per gli altri dosaggi con condizioni di conservazione a temperatura inferiore a 30°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Sambetan contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione: questo approccio è accettabile poiché i medicinali di riferimento Norvasc e Triatec sono autorizzati da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Sambetan è utilizzato nel trattamento dell'ipertensione. E’ indicato come terapia sostitutiva nei pazienti con pressione arteriosa adeguatamente controllata con amlodipina e ramipril 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 ramipril e amlodipina besilato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ramipril 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 Sambetan contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione e presenti in due medicinali Norvasc (amlodipina besilato) e Triatec (rampril) 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 Sambetan e quelli dei medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina besilato) e Triatec (ramipril).

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.

La domanda di AIC è relativa a 5 diversi dosaggi. Poiché non c’è dose-proporzionalità per tutti i dosaggi richiesti, questi sono stati divisi in due gruppi:

• Amlodipina/ramipril 10 mg/5 mg e 10 mg/10 mg

Lo studio di bioequivalenza (studio A) è stato condotto sul dosaggio maggiore (10 mg/10 mg). Il dosaggio 10 mg/5 mg rispetta i requisiti per l’esenzione dallo studio di bioequivalenza in accordo alla linea guida in materia.

• Amlodipina/ramipril 5 mg/2.5 mg, 5 mg/5 mg e 5 mg/10 mg

Lo studio di bioequivalenza (studio B) è stato condotto sul dosaggio maggiore (5 mg/10 mg). I dosaggi inferiori (5 mg/2.5 mg e 5 mg/5 mg) rispettano i requisiti per l’esenzione dallo studio di bioequivalenza in accordo alla linea guida in materia.

Entrambi gli studi di bioequivalenza sono studi comparativi, controllati, randomizzati, a dose singola, 2-periodi, crossover condotti in 60 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è stato continuato fino a 4 ore dopo la somministrazione. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 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 dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

60 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

STUDIO A. 7 soggetti hanno mostrato eventi avversi (6 leggeri, uno moderato) nel corso dello studio. Di questi, 3 leggeri e uno moderato erano relativi a mal di testa considerato correlato alla somministrazione del medicinale. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

**STUDIO B**. 3 soggetti hanno mostrato un totale di 4 eventi avversi nel corso dello studio. In totale sono stati verificati 2 eventi avversi (leggero mal di testa) considerati correlati alla somministrazione del medicinale. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati degli studi di bioequivalenza sono riportati nelle tabelle che seguono.

**STUDIO A**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **R- AMLODIPINA** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** |
| **ln AUC0-72** | 106.64 | 101.03 | 105.6 | | 101.8-109.5 |
| **ln Cmax** | 2.70 | 2.60 | 103.8 | | 99.2-108.9 |
| **S-AMLODIPINA** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **ln AUC0-72** | 110.10 | 104.76 | | 105.10 | 101.7-108.7 |
| **ln Cmax** | 2.64 | 2.51 | | 105.1 | 100.3-110.0 |
| **RAMIPRIL** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **ln AUC0-t** | 23.74 | 21.30 | | 111.4 | 104.6-118.7 |
| **ln Cmax** | 33.80 | 34.03 | | 99.3 | 89.3-110.5 |

**STUDIO B**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **R- AMLODIPINA** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** |
| **ln AUC0-72** | 44.82 | 43.26 | 103.6 | | 99.7-107.7 |
| **ln Cmax** | 1.21 | 1.20 | 100.2 | | 95.6-105.1 |
| **S-AMLODIPINA** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **ln AUC0-72** | 50.19 | 47.62 | | 105.4 | 102.1-108.8 |
| **ln Cmax** | 1.22 | 1.19 | | 102.7 | 97.8-107.7 |
| **RAMIPRIL** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **ln AUC072** | 20.20 | 17.46 | | 115.7 | 109.3-122.6 |
| **ln Cmax** | 30.59 | 27.70 | | 110.5 | 99.3-122.9 |

*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 Sambetan (ramipril e mlodipina besilato) 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 Sambetan.

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 (per uso in pazienti ipotesi, in pazienti in stato di shock, in pazienti con marcata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone)  Uso in pazienti con ostruzione dell’efflusso ventricolare sinistro  Uso in pazienti con insufficienza cardiaca conseguente ad infarto  Uso in pazienti sottoposti a trattamenti extracorporei (ad esempio, dialisi)  Insufficienza renale grave (per uso in pazienti con stenosi delle arterie renali, in pazienti in stato di shock, in pazienti con marcata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, in pazienti trapiantati di rene)  Iperpotassiemia  Interazioni con altri medicinali  Incapacità di reazione e concentrazione (rischio in caso di guida di veicoli o uso di macchinari)  Neutropenia/agranulocitosi |
| Rischi potenziali importanti | Errore terapeutico  Uso in pazienti con insufficienza epatica  Prolungata ipotensione, vasodilatazione periferica, tachicardia riflessa in caso di sovradosaggio  Uso in gravidanza e allattamento |
| Informazioni mancanti | Utilizzo in bambini e adolescenti di età inferire a 18 anni |

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 Sambetan sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Sambetan 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 Sambetan 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 Sambetan e i medicinali Norvasc e Triatec 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>).