

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**OLMESARTAN VI.REL PHARMA**

(Olmesartan)

**Vi.Rel Pharma**

**Numero di AIC: 043440**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Olmesartan Vi.Rel Pharma e a cosa serve?**

Olmesartan Vi.Rel Pharma è un medicinale contenente il principio attivo olmesartan ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 20 mg e 40 mg di principio attivo.

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

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Olmesartan Vi.Rel Pharma?**

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

Generalmente, la dose giornaliera raccomandata è di un compressa da 10 mg. Questo medicinale non è previsto nel dosaggio da 10 mg; pertanto, in questi casi dovrà essere utilizzato un medicinale diverso.

Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisca un adeguato controllo della pressione, la dose di 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 fegatovè possibile che il dosaggio sia più basso.

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

Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma?**

Olmesartan Vi.Rel Pharma, il cui codice ATC è C09CA08, contiene il principio attivo olmesartan medoxomil che è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, nell’intestino ed è un antagonista dell’angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice; candesartan 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 Vi.Rel Pharma?**

Poiché Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma?**

Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-14 luglio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Olmetec, i benefici di Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma?**

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 Vi.Rel Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Olmesartan Vi.Rel Pharma**

Il 5 ottobre 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Olmesartan Vi.Rel Pharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 01.09.2015.

**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 Vi.Rel Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Olmesartan Vi.Rel Pharma il 5 ottobre 2015.

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

Olmesartan Vi.Rel Pharma, 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 Vi.Rel Pharma è utilizzato negli adulti negli adulti per il trattamento dell’ipertrigliceridemia grave con o senza bassi livelli di colesterolo HDL; dell’iperlipidemia mista quando una statina è controindicata o non tollerata; dell’iperlipidemia mista nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in aggiunta a una statina, quando i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati.

Poiché Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma 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.

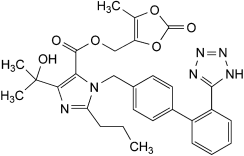
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Olmesartan Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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 non è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo 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 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 nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati 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 una sacca di alluminio laminato posta in un contenitore di 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 3 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Olmesartan Vi.Rel Pharma è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 20 mg e 40 mg di olmesartan.

*Compresse 20 mg*: le compresse sono di colore rosa, di forma rotonda biconvessa con impressa su di un lato la sigla “B” e, sull’altro, la sigla “767”.

*Compresse 40 mg*: le compresse sono di colore rosa, di forma ovale biconvessa con impressa su di un lato la sigla “B” e, sull’altro, la sigla “768”.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo della compressa*: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, magnesio stearato

#### Rivestimento: Opadry Pink 03B540051 (titanio diossido (E 171), talco, ipromellosa, glicole polietilenico/ macrogol, ossido ferrico rosso).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del idrossipropilcellulosa a bassa 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 Vi.Rel Pharma è confezionato in di blister di 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 1 anni con conservazione a temperatura non superiore 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 Vi.Rel Pharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Olmesartan Vi.Rel Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma è utilizzato negli adulti negli adulti per il trattamento dell’ipertrigliceridemia grave con o senza bassi livelli di colesterolo HDL; dell’iperlipidemia mista quando una statina è controindicata o non tollerata; dell’iperlipidemia mista nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in aggiunta a una statina, quando i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati.

**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 Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma e quelli del medicinale di riferimento Olmetec.

Lo studio era caratterizzati 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 40 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (circa 8 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 36 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di olmesartan sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, AUC%extr, 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

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

*Sicurezza*

3 AEs direttamente correlati con le formulazioni in studio (2 casi di mal di testa , uno dopo test ed uno dopo reference, ed un caso di dolore addominale dopo reference) venivano manifestati durante lo studio. Tutti erano di entità lieve moderata.

*Sicurezza*

In totale sono stati rilevati 3 eventi avversi di entità da lieve a moderata: uno dopo somministrazione del medicinale test (mal di testa) e 2 dopo somministrazione del medicinale di riferimento (un caso di mal di testa, un caso di dolore addominale).

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** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 12255.9981 | 12707.0941 | 96.45 | 90.92-102.32 |
| **Cmax** | 1728.6071 | 1916.7298 | 90.19 | 84.73-95.99 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostra 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 Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Ipotensione;  Ipercaliemia;  Ipercreatinemia;  Insufficienza renale acuta;  Fetotossicità;  Enteropatia simil-sprue;  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;  Aumentata tossicità del litio, quando somministrato contemporaneamente a olmesartan;  Insufficienza renale acuta o parziale perdita di efficacia quando olmesartan è somministrato contemporaneamente a FANS;  Reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema;  Aumento dei valori relativi alla funzionalità epatica; |
| Rischi potenziali importanti | Infarto del miocardio o ictus in pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare o con insufficienza cardiaca;  Mancanza di efficacia in gruppi etnici di colore; |
| Informazioni mancanti | Allattamento;  Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni);  Grave insufficienza renale e trapianto del rene;  Grave insufficienza epatica. |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Olmesartan Vi.Rel Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Olmesartan Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma 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 Vi.Rel Pharma 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>).