

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**SIMVASTATINA SIGMA-TAU GENERICS**

(Simvastatina)

**Sigma-Tau Generics**

**Numero di AIC: 043511**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Simvastatina Sigma-Tau Generics i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Simvastatina Sigma-Tau Generics E A COSA SERVE?**

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale contenente il principio attivo simvastatina ed è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Sivastin, già autorizzato in Italia.

Simvastatina Sigma-Tau Generics è utilizzato per diminuire i livelli di grassi nel sangue: il colesterolo totale, il colesterolo "cattivo" (colesterolo LDL), e le sostanze grasse dette trigliceridi. Inoltre, Simvastatina Sigma-Tau Generics aumenta moderatamente i livelli del colesterolo “buono” (colesterolo HDL). Il colesterolo totale è composto principalmente da colesterolo LDL e colesterolo HDL.

Simvastatina Sigma-Tau Generics è utilizzato in pazienti con:

* livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia primaria) o livelli elevati di grassi nel sangue (dislipidemia mista) quando la risposta alla dieta o ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione del peso) è inadeguata.
* una malattia ereditaria (ipercolesterolemia familiare omozigote) che causa un aumento dei livelli di colesterolo nel sangue. Simvastatina Sigma-Tau Generics è usato in aggiunta alla dieta o ad altri trattamenti (es. LDL aferesi) o quando questi trattamenti sono inadeguati.
* malattia aterosclerotica cardiovascolare (presenza di placche ricche di colesterolo nelle arterie del cuore o di altri organi) o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o elevati. Simvastatina Sigma-Tau Generics migliora la sopravvivenza e riduce la progressione della malattia aterosclerotica. Simvastatina Sigma-Tau Generics è usato come terapia aggiuntiva ad altre terapie per proteggere il cuore e per ridurre altri fattori di rischio.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Simvastatina Sigma-Tau Generics?**

Simvastatina Sigma-Tau Generics può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata giornaliera varia tra 5 mg e 80 mg somministrati in dose singola alla sera. Il medico stabilirà la dose ottimale in base alla patologia e alla condizioni cliniche del paziente.

Per i bambini le dosi possono essere ridotte in funzione dell’età.

Il medicinale non è adatto per pazienti con problemi al fegato e nelle donne in gravidanza o in allattamento.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua alla sera.

**3) COME FUNZIONA Simvastatina Sigma-Tau Generics?**

Simvastatina Sigma-Tau Generics, il cui codice ATC è C10AA01, contiene il principio attivo simvastatina che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi. Questo enzima favorisce la sintesi del colesterolo nell’organismo. La simvastatina, inibendolo, blocca di conseguenza l’aumento dei livelli di colesterolo nel sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Simvastatina Sigma-Tau Generics?**

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento Sivastin per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Simvastatina Sigma-Tau Generics?**

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale generico ed è uguale al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Simvastatina Sigma-Tau Generics E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 18-20 maggio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Sivastin, i benefici di Simvastatina Sigma-Tau Generics 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 con nota 13; la nota definisce i pazienti per i quali il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Simvastatina Sigma-Tau Generics?**

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 Simvastatina Sigma-Tau Generics.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Simvastatina Sigma-Tau Generics**

L’11 novembre 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Simvastatina Sigma-Tau Generics.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Simvastatina Sigma-Tau Generics, 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 24.09.2015

**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 alla SIGMA-TAU GENERICS SPA l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Simvastatina Sigma-Tau Generics l’11 novembre 2015

Simvastatina Sigma-Tau Generics 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.

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale generico contenente il principio attivo simvastatina, presente nel medicinale di riferimento Sivastin, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Simvastatina Sigma-Tau Generics, il cui codice ATC è C10AA01, contiene il principio attivo simvastatina che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell’HMG-CoA in mevalonato, una reazione precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

Simvastatina riduce i livelli plasmatici di colesterolo a bassa densità (C-LDL) sia normali che elevati. Il C-LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo di riduzione dei livelli di C-LDL può coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l’induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente i livelli di colesterolo ad alta densità (C-HDL) e riduce i trigliceridi plasmatici. Il risultato globale è una riduzione dei rapporti colesterolo totale/C-HDL e C-LDL/C-HDL.

Simvastatina Sigma-Tau Generics è indicato nel trattamento di:

*Ipercolesterolemia*

* Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es., esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.
* Trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

*Prevenzione cardiovascolare*

* Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive.

Poiché Simvastatina Sigma-Tau Generics contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Sivastin è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Inoltre, Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale perfettamente identico al medicinale di riferimento Sivastin per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza.

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 Simvastatina Sigma-Tau Generics 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.

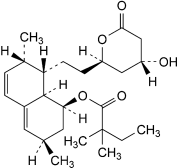
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO SIMVASTATINA**

Nome chimico

[(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl] 2,2-dimethylbutanoate

Struttura:



Formula molecolare: C25H38O5

Peso molecolare: 418.6 g/mol

CAS: [79902-63-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca leggermente igroscopica

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in cloruro di metilene, facilmente solubile in etanolo 96%.

Polimorfismo: simvastatina non mostra polimorfismo.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il CEP riporta un periodo di retest di 3 anni qualora la simvastatina è conservata in una doppia sacca di polietilene, scura esternamente, sotto atmosfera di azoto con gel di silice tra le due sacche, all’interno di in un contenitore di polietilene

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale contenente il principio attivo simvastatina ed è disponibile in compresse rivestite contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Le compresse da 10 mg sono color pesca.

Gli eccipienti sono: Butilidrossianisolo (E320), Acido ascorbico (E300), Acido citrico monoidrato (E330), Cellulosa microcristallina (E460), Amido pregelatinizzato, Magnesio stearato (E572), Lattosio monoidrato.

*Rivestimento della compressa*: Ipromellosa (E464), Idrossipropilcellulosa (E463), Titanio diossido (E171), Talco (E553b), Ferro ossido giallo (E172), Ferro ossido rosso (E172).

Le compresse da 20 mg sono di colore marrone chiaro.

Gli eccipienti sono: Butilidrossianisolo (E320), Acido ascorbico (E300), Acido citrico monoidrato (E330), Cellulosa microcristallina (E460), Amido pregelatinizzato, Magnesio stearato (E572), Lattosio monoidrato.

*Rivestimento della compressa*: Ipromellosa (E464), Idrossipropilcellulosa (E463), Titanio diossido (E171), Talco (E553b), Ferro ossido giallo (E172), Ferro ossido rosso (E172).

Le compresse da 40 mg sono di colore rosso mattone.

Gli eccipienti sono: Butilidrossianisolo (E320), Acido ascorbico (E300), Acido citrico monoidrato (E330), Cellulosa microcristallina (E460), Amido pregelatinizzato, Magnesio stearato (E572), Lattosio monoidrato.

*Rivestimento della compressa*: Ipromellosa (E464), Idrossipropilcellulosa (E463), Titanio diossido (E171), Talco (E553b), Ferro ossido rosso (E172).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo), le cui monografie sono presenti nella farmacopea degli Stati Uniti (USP) ed in Farmacopea Ufficiale Italiana.

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**

Lo sviluppo farmaceutico è perfettamente identico al medicinale di riferimento Sivastin.

**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.

Simvastatina SigmaTau Generics è perfettamente identico per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione al medicinale di riferimento Sivastin. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica.

**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**

Simvastatina SigmaTau Generics è confezionata in blister di film trilaminato composto da polivinil cloruro (PVC)/polietilene, (PE)/polivinilidene cloruro (PVDC) con un foglio di 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 non superiore 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 Simvastatina Sigma-Tau Generics è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Simvastatina Sigma-Tau Generics dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Simvastatina Sigma-Tau Generics contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Sivastin è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Simvastatina Sigma-Tau Generics è utilizzato nel trattamento di:

*Ipercolesterolemia*

* Nel trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.
* Nel Trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

*Prevenzione cardiovascolare*

* Per la riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di simvastatina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Simvastatina Sigma-Tau Generics contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Sivastin autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

Simvastatina Sigma-Tau Generics è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento Sivastin per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza.

**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 Simvastatina Sigma-Tau Generics 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 Simvastatina Sigma-Tau Generics.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Aumento persistente delle transaminasi  Malattia polmonare interstiziale, specialmente a seguito di terapia a lungo termine  Miopatia/rabdomiolisi, rischio aumentato per assunzione concomitante di simvastatina (soprattutto ad alti dosaggi) con   * gemfibrozil, ciclosporina e danazolo * altri fibrati (fenofibrato) * amiodarone o verapamil * diltiazem o amlodipina * acido fusidico * potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi HIV (come nelfinavir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone)   - succo di pompelmo  - inibitori della HMG-CoA reduttasi  - niacina (acido nicotinico) / laropiprant |
| Rischi importanti potenziali | Aumento della glicemia |
| Informazioni mancanti | Uso in età pediatrica:   * pazienti di età <18 anni per periodi di trattamento di durata superiore a 48 mesi * pazienti di età inferiore ai 10 anni di età, nei bambini in età pre-puberale e ragazze pre-menarca.   Uso in gravidanza e allattamento. |

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**

Le informazioni cliniche relative alla Simvastatina Sigma-Tau Generics sono sufficienti per rilasciare la AIC.

Il rapporto beneficio/rischio di Simvastatina Sigma-Tau Generics è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il foglio Illustrativo è redatto in conformità al modello (modello QRD) secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Simvastatina Sigma-Tau Generics è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

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>).