

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RUMBOT**

(Pregabalin)

Genetic S.p.A.

**Numero di AIC: 045403**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

RUMBOT è un medicinale contenente il principio attivo pregabalin ed è disponibile sotto forma di capsule rigide di colore bianco nei dosaggi da 25 mg, 50 mg, 150 mg e 200 mg, di colore arancione scuro e bianco nel dosaggio da 75 mg e 300 mg e di colore arancione scuro nel dosaggio da 100 mg.

RUMBOT è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, LYRICA, già autorizzato in Italia con una procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di LYRICA può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA)

(<https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lyrica-epar-summary-public_it.pdf>).

RUMBOT si usa per il trattamento di adulti affetti dalle seguenti condizioni:

* dolore neuropatico (dolore causato da un danno del sistema nervoso). RUMBOT può essere utilizzato per trattare il dolore neuropatico periferico, per esempio in pazienti diabetici o con herpes zoster (fuoco di S. Antonio), e il dolore neuropatico centrale, che colpisce per esempio i pazienti che hanno subito una lesione del midollo spinale;
* epilessia. RUMBOT è somministrato come terapia aggiuntiva alla terapia in corso nei pazienti con attacchi epilettici parziali (attacchi epilettici che cominciano in un’area specifica del cervello) che non possono essere controllati con la terapia in corso;
* disturbo d’ansia generalizzata (ansia o nervosismo cronici per questioni legate alla vita quotidiana).

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

RUMBOT può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico con ricetta medica utilizzabile una sola volta.

La dose raccomandata giornaliera varia da 150 a 600 mg al giorno, suddivisa in due o tre somministrazioni a seconda dell’indicazione per cui RUMBOT è prescritto.

Il dosaggio da assumere è definito dal medico per ciascun paziente. RUMBOT deve essere preso seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. In caso di dubbi è necessario consultare il medico o il farmacista.

Questo medicinale è indicato solo nei pazienti adulti e non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età.

RUMBOT è solo per uso orale. Le capsule devono essere inghiottite intere con acqua, con o senza cibo. Nei pazienti con problemi ai reni, il dosaggio è più basso.

**3) COME FUNZIONA RUMBOT?**

RUMBOT , il cui codice ATC è N03AX16, contiene il principio attivo pregabalin.

Pregabalin è simile nella struttura al “neurotrasmettitore” dell’organismo acido gamma-amminobutirrico (GABA), ma ha effetti biologici molto diversi. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che permettono alle cellule nervose di comunicare tra di loro. Le precise modalità d’azione di pregabalin non sono del tutto note, ma si ritiene che pregabalin influisca sul modo in cui il calcio penetra nelle cellule nervose. In questo modo si riduce l’attività di alcune cellule nervose nel cervello e nel midollo spinale, con conseguente riduzione del rilascio di altri neurotrasmettitori che intervengono nel dolore, nell’epilessia e nell’ansia.

**4) COME È STATO STUDIATO RUMBOT?**

Poiché RUMBOT è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Lyrica. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

RUMBOT 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.

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con RUMBOT (osservati in più di un paziente su 10) sono capogiro, sonnolenza e mal di testa.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con RUMBOT si rimanda al foglio illustrativo.

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

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 14, 15 e 16 gennaio 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di RUMBOT sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha inoltre definito, nelle riunioni del 14, 15 e 16 gennaio 2019 e del 5, 6, 7 e 8 Marzo 2019 le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A con nota 04 per i dosaggi da 25 mg, 75 mg, 150 mg e 300 mg, Cnn per i dosaggi da 50 mg, 100 mg e 200 mg).

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

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 RUMBOT.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A RUMBOT**

Il **12/09/2019** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di RUMBOT.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa, segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con RUMBOT 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 06/12/2019

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. INTRODUZIONE…………………………………………………………………………………………………………….…….Pag.5
2. ASPETTI DI QUALITA’………………………………………………………………………………………………….………Pag.5
3. ASPETTI NON CLINICI…………………………………………………………………………………………………….…Pag.7
4. ASPETTI CLINICI………………………………………………………………………………………………………………Pag.7
5. CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO…………………………………………………………………….Pag.9
6. CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI..Pag.9
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Genetic S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale RUMBOT il **12/09/2019**.

RUMBOT può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico con ricetta medica utilizzabile una sola volta.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

RUMBOT è un medicinale generico contenente un principio attivo, pregabalin, presente nel medicinale di riferimento Lyrica, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

RUMBOT , il cui codice ATC è N03AX16, contiene il principio attivo pregabalin.

Pregabalin è simile nella struttura al “neurotrasmettitore” acido gamma-amminobutirrico.

Pregabalin si lega alla subunità α accessoria (proteina α2-δ) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nel sistema nervoso centrale e riduce l’attività di alcune cellule nervose nel cervello e nel midollo spinale, con conseguente riduzione del rilascio di altri neurotrasmettitori che intervengono nel dolore, nell’epilessia e nell’ansia.

RUMBOT è utilizzato:

* per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.
* come terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.
* per il trattamento del Disturbo d’Ansia Generalizzata (GAD) negli adulti.

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test RUMBOT e quelli del medicinale di riferimento Lyrica autorizzato in Italia.

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. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

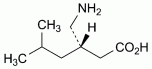
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto RUMBOT contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Pregabalin**

Nome chimico(3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

Struttura:



Formula molecolare: C8H17NO2

Peso molecolare: 159,23 g/mol

CAS: [[148553-50-8](https://tools.wmflabs.org/magnustools/cas.php?language=it&cas=148553-50-8)]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, molto poco solubile in acetonitrile e metanolo, praticamente insolubile in eptano

Il principio attivo 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 buste in LDPE posizionate in un tamburo di fibra/HDPE

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**

RUMBOT è disponibile sotto forma di capsule rigide di colore bianco nei dosaggi da 25 mg, 50 mg, 150mg e 200mg, di colore arancione scuro e bianco nei dosaggi da 75 mg e 300mg, di colore arancione scuro nel dosaggio da 100mg.

Gli eccipienti contenuti nella capsula sono lattosio monoidrato, amido di mais pregelatinizzato e talco; a seconda dei dosaggi, l’opercolo può contenere titanio diossido, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, gelatina.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili conformi alla monografia della Farmacopea Americana – USP

Un primo 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.

Un secondo eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso.

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 al medicinale di riferimento LYRICA. 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 il prodotto finito e 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**

RUMBOT è confezionato in blister trasparenti in PVC/PVDC sigillati con un foglio di alluminio contenenti 14, 21 e/o 56 capsule rigide. 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 RUMBOT è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di RUMBOT dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto RUMBOT contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lyrica è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

RUMBOT è utilizzato:

* per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.
* come terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.
* per il trattamento del Disturbo d’Ansia Generalizzata (GAD) negli adulti.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di RUMBOT è ben conosciuta. RUMBOT contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Lyrica autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto RUMBOT contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Lyrica autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza:

* Il primo studio di bioequivalenza (studio A) è stato condotto al fine di confrontare i profili farmacocinetici di RUMBOT 50 mg e quelli del medicinale di riferimento Lyrica 50 mg.
* Il secondo studio di bioequivalenza (studio B) è stato condotto al fine di confrontare i profili farmacocinetici di RUMBOT 300 mg e quelli del medicinale di riferimento Lyrica 300 mg.

L’utilizzo dei dosaggi 50 mg e 300 mg per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

***STUDIO A***

Lo studio A è uno studio comparativo (Pregabalin 50 mg capsule rigide versus Lyrica 50 mg capsule rigide), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 24 volontari sani con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out ≥ 14 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

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.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di pregabalin sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC MS/MS opportunamente convalidato.

Per pregabalin sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: 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 e AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 24 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 8eventi avversi correlati al trattamento Test e 2 correlati al trattamento reference. Tutti gli eventi avversi manifestati durante lo studio sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pregabalin** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 99.01 | 96.40-101.68 |
| **AUC0-∞** | 99.21 | 96.85-101.62 |
| **Cmax** | 100.34 | 91.61-109.89 |

*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.

***STUDIO B***

Lo studio B è uno studio comparativo (Pregabalin 300 mg capsule rigide versus Lyrica 300 mg capsule rigide), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 24 volontari sani con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out ≥ 14 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

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.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di pregabalin sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC MS/MS opportunamente convalidato.

Per pregabalin sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: 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 e AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 21 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 8eventi avversi correlati al trattamento Test e 2 correlati al trattamento reference. Tutti gli eventi avversi manifestati durante lo studio sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pregabalin** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 98.84 | 96.14-101.61 |
| **AUC0-∞** | 98.86 | 96.13-101.67 |
| **Cmax** | 104.55 | 97.73-111.86 |

*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 del principio attivo di RUMBOT 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 RUMBOT.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di RUMBOT sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Gli studi di bioequivalenza e le loro conclusioni confermano che RUMBOT e il medicinale di riferimento Lyrica 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/>).