

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TASAVOS**

(Rosuvastatina)

**Pharmeg**

**Numero di AIC: 044009**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Tasavos è un medicinale contenente il principio attivo rosuvastatina ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Tasavos è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Crestor, già autorizzato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento con Olanda come stato di riferimento (<http://www.cbg-meb.nl/>). 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 Crestor.

Tasavos è utilizzato, in aggiunta alla dieta e all’esercizio fisico, in adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore a 6 anni per trattare il colesterolo alto: in particolare, esso diminuisce i livelli di colesterolo "cattivo" (colesterolo LDL) e aumenta i livelli del colesterolo “buono” (colesterolo HDL).

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

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

La dose raccomandata giornaliera varia tra 5 mg e 40 mg somministrati in dose singola. Il medico stabilirà la dose ottimale in base alla patologia e alla condizioni del paziente.

Per i bambini e gli adolescenti (età compresa tra 6 e 17 anni) le dosi possono essere ridotte in funzione dell’età.

Il medicinale non è adatto per pazienti con gravi problemi renali e con problemi al fegato.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Tasavos?**

Tasavos, il cui codice ATC è C10AA07, contiene il principio attivo rosuvastatina che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi. Questo enzima favorisce la sintesi del colesterolo nell’organismo. La rosuvastatina, inibendolo, blocca di conseguenza l’aumento dei livelli di colesterolo nel sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Tasavos?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Tasavos?**

Tasavos 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’ Tasavos 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 del medicinale di riferimento Crestor, i benefici di Tasavos 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 Tasavos?**

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 Tasavos.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Tasavos**

Il 5 giugno 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione di Tasavos.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Tasavos 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 10.10.2016.

**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 Pharmeg l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale Tasavos il 5 giugno 2017.

Tasavos 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.

Tasavos è un medicinale generico contenente il principio attivo rosuvastatina presente nel medicinale di riferimento Crestor, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Tasavos, il cui codice ATC è C10AA07, contiene il principio attivo rosuvastatina che è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l’enzima limitante la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l’organo bersaglio per l’abbassamento del colesterolo. Rosuvastatina, inoltre, aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumento della captazione e del catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL e LDL.

Tasavos è utilizzato per:

* Il trattamento dell’ipercolesterolemia in adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e più grandi con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l’ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest’ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata.
* Il trattamento dell’Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.
* La prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare, come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio.

Poiché Tasavos contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Crestor è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Tasavos e quelli del medicinale di riferimento Crestor. 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 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.

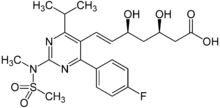
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Tasavos contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO ROSUVASTATINA**

Nome chimico: monocalcium bis (+) 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonyl aminopyrimidin)-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenoate

Struttura:



Formula molecolare: (C22H27FN3O6S)2Ca

Peso molecolare: 1001.14 g/mol

CAS: [287714-41-4]

Aspetto: polvere di colore dal bianco al color crema

Solubilità: moderatamente solubile in acqua e metanolo; leggermente solubile in etanolo

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

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

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

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

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

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

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

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 18 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Tasavos è un medicinale contenente il principio attivo rosuvastatina ed è disponibile in compresse rivestite contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Le compresse da 5 mg sono di colore giallognolo e forma rotonda.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato.

Film di rivestimento: lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, giallo di chinolina (E104).

Le compresse da 10 mg sono di colore rosa chiaro e forma rotonda.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo della compressa*:* cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato.

Film di rivestimento*:* lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, rosso allura (E129).

Le compresse da 20 mg sono di colore rosa scuro e forma rotonda.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo della compressa:cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato.

Film di rivestimento*:* lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, carminio (E120).

Le compresse da 40 mg sono di colore rosso e forma rotonda.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo della compressa*:* cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato.

Film di rivestimento*:* lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, giallo tramonto (E110), rosso cocciniglia (E124).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (giallo di chinolina-E104), rosso allura-E129), carminio-E120), giallo tramonto-E110), rosso cocciniglia-E124), 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche ed 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**

Tasavos è confezionato in blister di alluminio e polivinilcloruro con 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 4 anni senza particolari condizioni di conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Tasavos è utilizzato per:

* Il trattamento dell’ipercolesterolemia in adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e più grandi con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l’ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest’ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata.
* Il trattamento dell’Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

La prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare, come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di rosuvastatina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

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

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Tasavos e quelli del medicinale di riferimento Crestor nei dosaggi da 20 mg e 40 mg.

Gli studi sono caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo dei soli dosaggi più alti (20 mg e 40 mg) per lo studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Gli studi di bioequivalenza sono studi comparativi, controllati, randomizzati, a dose singola, 2-periodi, crossover condotti entrambi su 36 volontari sani con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. 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 120 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 e AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità.

Risultati

In entrambi gli studi, dei 36 volontari sani arruolati, 34 hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Durante lo studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rosuvastatina (dose 1 cpr x 20mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 102680.927 | 110847.281 | 92.63 | 83.99 – 102.17% |
| **Cmax** | 9714.060 | 10341.956 | 93.93 | 81.86 - 107.78% |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rosuvastatina (dose 1 cpr x 40mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 259044.769 | 252482.424 | 102.60 | 94.22 – 111.73% |
| **Cmax** | 24891.389 | 22979.057 | 108.32 | 95.72 – 122.58% |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità 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 Tasavos 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 Tasavos.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | - Effetti a carico della muscolatura scheletrica come mialgia, miopatia, miosite, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta  - Effetti epatici: (aumento della transaminasi epatiche, ittero, epatite)  - Pancreatite  - Effetti renali: (proteinuria ed ematuria)  - Diabete mellito  - Depressione  - Miopatia necrotizzante immuno-mediata  - Disturbi del sonno, inclusa insonnia ed incubi  - Sindrome di Stevens – Johnson  - Patologie dei tendini con e senza rottura  - Polineuropatia  - Aumento della esposizione sistemica di rosuvastatina durante l’uso concomitante di inibitori delle proteasi, ciclosporina  - Malattia interstiziale polmonare  - Effetti di razza : (uso nei pazienti asiatici)  - Uso nei pazienti con insufficienza renale  - Rabdomiolisi in pazienti trattati con acido fusidico e statine in co-somministrazione |
| Rischi importanti potenziali | - Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica  - Perdita di memoria |
| Informazioni mancanti | - Uso nella popolazione pediatrica (bambini di età inferiore a 6 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 Tasavos sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Gli studi di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Tasavos e il medicinale di riferimento Crestor 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>).