

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**COLEAMA**

(Atorvastatina)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 045140**

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

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

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

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

Coleama è un medicinale contenente il principio attivo atorvastatina ed è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg.

Coleama è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Torvast, già autorizzato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento 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 Torvast.

Coleama è utilizzato per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, noti come colesterolo e trigliceridi, quando una dieta a basso contenuto di grassi e modifiche negli stili di vita non hanno avuto successo. Coleama può anche essere impiegato per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari in pazienti a rischio elevato anche con livelli di colesterolo normali.

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

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

La dose raccomandata giornaliera di partenza è di 10 mg che potrà essere aumentata dal medico fino alla dose di mantenimento. La dose massima giornaliera per gli adulti è di 80 mg.

Per i bambini di età uguale o superiore a 10 anni la dose raccomandata giornaliera di partenza è di 10 mg. La dose massima giornaliera in età pediatrica è di 20 mg.

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

Le compresse vanno assunte intere con un po’ di acqua in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

**3) COME FUNZIONA Coleama?**

Coleama, il cui codice ATC è C10AA05, contiene il principio attivo atorvastatina che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi. Questo enzima favorisce la sintesi del colesterolo nell’organismo. L’ atorvastatina, inibendo l’enzima che regola la sintesi del colesterolo, ne riduce i livelli nel sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Coleama?**

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

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

Coleama 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’ Coleama E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 12-14 febbraio 2018, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Torvast, i benefici di Coleama 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 Coleama?**

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 Coleama.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Coleama**

Il 06 agosto 2018, l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Coleama.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Coleama, 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 2.07.2018

**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 Doc generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Coleama il 06 agosto 2018.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 e 10.3 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Coleama è un medicinale contenente un principio attivo atorvastatina, presente nel medicinale di riferimento Torvast autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Coleama il cui codice ATC è C10AA05, contiene il principio attivo atorvastatina, che fa parte della categoria farmaco-terapeutica dei farmaci Inibitori della HMG-CoA riduttasi.

L’atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA riduttasi, e di conseguenza la biosintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori epatici LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL.

Coleama è utilizzato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi in soggetti adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore ai 10 anni affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipemia mista (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Coleama è anche indicato per ridurre il colesterolo totale ed il colesterolo LDL in soggetti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Inoltre, Coleama è utilizzato per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Coleama e quelli del medicinale di riferimento Torvast 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. È 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 Coleama 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 ATORVASTATINA CALCIO TRIIDRATO**

Nome chimico: (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-(propan-2-yl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate calcium trihydrate

Struttura:



Formula molecolare: C66H68CaF2N4O10.3H2O

Peso molecolare: 1209 g/mol

CAS: [344423-98-9]

Aspetto: polvere di colore da quasi bianco a bianco

Solubilità: Molto poco solubile in acqua; leggermente solubile in etanolo (96%), praticamente insolubile in diclorometano

Polimorfismo: il principio attivo presenta polimorfismo

Il principio attivo atorvastatina calcio triidrato 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

Gli aspetti di produzione, controllo, confezionamento e stabilità sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in una busta di polietilene posta in busta in lamina di alluminio. Il periodo di retest riportato nel CEP è di 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Coleama è un medicinale contenente il principio attivo atorvastatina calcio triidrato ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg.

Le compresse da 10 mg sono di colore bianco, ovali, marcate “10” da un lato e “ATV” dall’altro.

Le compresse da 20 mg sono di colore bianco, ovali, marcate “20” da un lato e “ATV” dall’altro.

Le compresse da 30 mg sono di colore bianco, ovali, marcate “30” da un lato e “ATV” dall’altro.

Le compresse da 40 mg sono di colore bianco, ovali, marcate “40” da un lato e “ATV” dall’altro.

Le compresse da 60 mg sono di colore bianco, ovali, marcate “60” da un lato e “ATV” dall’altro.

Le compresse da 60 mg sono di colore bianco, ovali, marcate “80” da un lato e “ATV” dall’altro.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo della compressa*:* Cellulosa microcristallina, Lattosio monoidrato, Calcio carbonato, Idrossipropilcellulosa, Croscarmellosa sodica Tipo A, Silice colloidale, Magnesio stearato

Rivestimento della compressa (Opadry bianco YS-1-7040): Ipromellosa (E464), Macrogol/PEG (E1521), Titanio diossido (E171), Talco.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del colorante Opadry Bianco, 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**

Coleama è confezionato in blister in PVC/PVDC-Alu.

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 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 Coleama è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Coleama dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Coleama è utilizzato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi in soggetti adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore ai 10 anni affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipemia mista (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Coleama è anche indicato per ridurre il colesterolo totale ed il colesterolo LDL in soggetti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Inoltre, Coleama è utilizzato per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare, in aggiunta 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 Atorvastatina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

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

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.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 80 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, doppia sequenza, 4-periodi, crossover replicato condotto in 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 14 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 di atorvastatina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Per atorvastatina 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

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

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 7 eventi avversi correlati al trattamento in 5 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati dolore muscolare, mal di testa, nausea e vampate di calore. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Atorvastatina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 137.90 | 120.35 | 1.1569 | 1.0905 – 1.2274 |
| **Cmax** | 36.44 | 33.35 | 1.1046 | 0.9887– 1.2341 |

*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 0.80-1.25, 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 Coleama 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 <nome medicinale>.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Insufficienza epatica  Effetti sulla muscolatura scheletrica, rabdomiolisi ed eventi correlati alla rabdomiolisi  Iperglicemia, che può comportare diabete in pazienti con fattori di rischio  Sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica  Malattia polmonare interstiziale  Uso concomitante di antiocoagulanti del tipo cumarine/warfarin |
| Rischi importanti potenziali | Malattie autoimmuni  Ictus (stroke) emorragico in pazienti a rischio |
| Informazioni mancanti | Uso in pazienti pediatrici di età inferiore a 10 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 Coleama sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Coleama 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 Coleama 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 Coleama e il medicinale di riferimento Torvast 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>).