

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LACIDIPINA TECNIGEN**

(Lacidipina)

**TECNIGEN S.R.L.**

**Numero di AIC: 045840**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

LACIDIPINA TECNIGEN è un medicinale contenente il principio attivo lacidipina ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 4 mg e 6 mg di principio attivo.

LACIDIPINA TECNIGEN è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Lacipil, già autorizzato in Italia.

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 Lacipil.

LACIDIPINA TECNIGEN si usa per ridurre la pressione sanguigna (trattare l’ipertensione).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO LACIDIPINA TECNIGEN?**

LACIDIPINA TECNIGEN può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose iniziale raccomandata è 2 mg una volta al giorno. Dopo 3-4 settimane questa può essere aumentata a 4 mg. Se necessario la dose può essere nuovamente aumentata a 6 mg, che è la massima dose giornaliera.

La quantità di medicinale da utilizzare è stabilita dal medico in relazione alla gravità della patologia e in funzione della risposta individuale.

Nei pazienti con problemi al fegato, il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua, indipendentemente dai pasti.

Le compresse con linea di frattura possono essere divise in due dosi uguali per favorire la scelta della posologia più adeguata.

**3) COME FUNZIONA LACIDIPINA TECNIGEN?**

LACIDIPINA TECNIGEN, il cui codice ATC è C08CA09 contiene il principio attivo lacidipina che appartiene alla classe dei “bloccanti del canale del calcio”. LACIDIPINA TECNIGEN aiuta a rilassare i vasi sanguigni in modo che questi si dilatino. Questo aiuta il sangue a scorrere più facilmente e riduce la pressione sanguigna.

**4) COME È STATO STUDIATO LACIDIPINA TECNIGEN?**

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

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

LACIDIPINA TECNIGEN 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’ LACIDIPINA TECNIGEN E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 11, 12, 13, 14, 15 e 22 Gennaio 2021, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Lacipil, i benefici di LACIDIPINA TECNIGEN 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 Cnn.

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

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 LACIDIPINA TECNIGEN.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A LACIDIPINA TECNIGEN**

Il **11/03/2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di LACIDIPINA TECNIGEN.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con LACIDIPINA TECNIGEN 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 26/04/2021.

**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 TECNIGEN S.R.L. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale LACIDIPINA TECNIGEN il 11/03/2021.

LACIDIPINA TECNIGEN può essere ottenuto solo su 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.

LACIDIPINA TECNIGEN è un medicinale contenente un principio attivo lacidipina noto e presente nel medicinale di riferimento Lacipil autorizzato in Italia da più di 10 anni.

LACIDIPINA TECNIGEN, il cui codice ATC è C08CA09, contiene il principio attivo lacidipina, un antagonista del calcio specifico e potente, con una selettività predominante per i canali del calcio nella muscolatura liscia vascolare. La sua azione principale consiste nella dilatazione delle arteriole periferiche con conseguente riduzione delle resistenze vascolari periferiche ed abbassamento della pressione arteriosa.

LACIDIPINA TECNIGEN è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione in monoterapia o in associazione con altri medicinali antiipertensivi, inclusi gli antagonisti dei β- adrenorecettori, i diuretici e gli ACE-inibitori.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test LACIDIPINA TECNIGEN e quelli del medicinale di riferimento Lacipil 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.

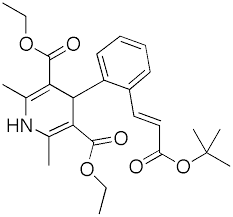
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto LACIDIPINA TECNIGEN contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO LACIDIPINA**

Nome chimico: (E)-4-[2-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]phenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylic Acid Diethyl Ester

Struttura:



Formula molecolare: C26H33NO6

Peso molecolare: 455.543 g/mol

CAS: [103890-78-4]

Aspetto: polvere cristallina di colore da bianco a giallo pallido

Solubilità: facilmente solubile in Acetone, scarsamente solubile in etanolo assoluto e praticamente insolubile in acqua

Il principio attivo non 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 sacchetto trasparente in polietilene a bassa densità, lavato con azoto e legato con una striscia di plastica. Questa sacca è collocata all'interno di una sacca di polietilene a bassa densità nera, lavata con azoto e legata con uno striscia di plastica. Questa doppia sacca in polietilene è collocata in una sacca tripla laminata, insieme al gel di silice, sigillata e conservata in un contenitore in 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 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

LACIDIPINA TECNIGEN è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 4 mg e 6 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: Lattosio anidro, Povidone K30, Magnesio stearato

Rivestimento della compressa: Ipromellosa, Talco, Glicole propilenico, Titanio biossido (E171)

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del rivestimento della compressa. Per gli eccipienti presenti nel rivestimento della compressa i produttori hanno proposto specifiche di controllo conformi alla monografia di Farmacopea Europea.

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 al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Lacipil. 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 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**

LACIDIPINA TECNIGEN è confezionato in blister di OPA/AL/PVC/AL.

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 con conservazione al riparo dalla luce.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, ad eccezione di uno studio di bioequivalenza, in quanto LACIDIPINA TECNIGEN contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lacipil è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di lacidipina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di lacidipina.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

LACIDIPINA TECNIGEN è indicata per il trattamento dell'ipertensione in monoterapia o in associazione con altri medicinali antiipertensivi, inclusi gli antagonisti dei β- adrenorecettori, i diuretici e gli ACE-inibitori.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di lacidipina è ben conosciuta. LACIDIPINA TECNIGEN contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Lacipil 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 LACIDIPINA TECNIGEN contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Lacipil 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 LACIDIPINA TECNIGEN e quelli del medicinale di riferimento Lacipil.

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 4 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato in accordo alla linea guida CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, replicato, crossover a 4-periodi, condotto in 48 volontari sani di entrambi i sessi, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. 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 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di lacidipina sono stati determinati mediante un metodo analitico opportunamente convalidato.

Per lacidipina 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

50 volontari sani sono stati arruolati nello studio. Le formulazioni in studio venivano somministrate a 48 soggetti, di cui 44 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si è manifestato un solo evento avverso giudicato come direttamente correlato al trattamento, di entità moderata. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lacidipina** | | | | |
| **Parametro** | **Test**  **(GLSM)** | **Reference**  **(GLSM)** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t (ng x h/mL)** | 17.646 | 17.115 | 103.1 | 94.63-112.34 % |
| **Cmax (nl/mL)** | 5.210 | 5.080 | 102.5 | 91.66-114.73 % |

*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.

E stata concessa l’esenzione dalla conduzione di uno studio di bioequivalenza per il dosaggio da 6 mg in accordo alla linea guida in materia.

**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 LACIDIPINA TECNIGEN è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È 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 LACIDIPINA TECNIGEN.

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 LACIDIPINA TECNIGEN sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di LACIDIPINA TECNIGEN 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 LACIDIPINA TECNIGEN 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 LACIDIPINA TECNIGEN e il medicinale di riferimento Lacipil 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>).