

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LODICAND**

(candesartan e amlodipina)

**Cipros**

**Numero di AIC: 045122**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Lodicand è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti (candesartan e amlodipina) e presenti separatamente in altri medicinali già autorizzati.

Lodicand è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi, rispettivamente candesartan e amlodipina: 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg, 16 mg + 10 mg.

Lodicand è utilizzato per trattare la pressione alta in pazienti la cui pressione arteriosa è già controllata dall’associazione di candersartan e amlodipina assunti separatamente alle stesse dosi contenute in Lodicand. I pazienti che già prendono candesartan e amlodipina in formulazioni separate possono prendere al loro posto una capsula di Lodicand che contiene entrambi i principi attivi.

Il medicinale di riferimento contenente amlodipina è Norvasc; il medicinale di riferimento contenente candesartan è Ratacand; quest’ultimo è stato autorizzato con procedura decentrata con il Regno Unito come stato di riferimento (https://www.gov.uk). 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 Norvasc e Ratacand.

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

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

La dose raccomandata è di una capsula al giorno; il dosaggio della capsula da assumere è definito dal medico per ciascun paziente.

Nei pazienti con problemi ai reni o al fegato e ai pazienti anziani potrebbe essere prescritto un dosaggio minore.

Questo medicinale non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti (età inferiore a 18 anni) poiché la sicurezza e l’efficacia non sono state stabilite per questa fascia di età.

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

**3) COME FUNZIONA Lodicand?**

Lodicand, il cui codice ATC è C09DB07, contiene i principi attivi candesartan e amlodipina in associazione, due principi attivi che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica degli antipertensivi.

Amlodipina è un bloccante dei canali del calcio nelle fibre muscolari lisce e provoca il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni in modo che il sangue possa defluire più facilmente, con conseguente azione antipertensiva.

Candesartan è un antagonista dell’angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice; candesartan agisce bloccando l’attività di angiotensina II e determinando, di conseguenza, una vasodilatazione e un abbassamento della pressione del sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Lodicand?**

Poiché Lodicand contiene due principi attivi noti ed è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati con i due farmaci singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Ratacand (candesartan) autorizzati in Italia. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

Lodicand è un medicinale contenente due principi attivi noti presenti in due medicinali di riferimento; pertanto, i benefici e rischi ad esso associati sono sovrapponibili a quelli dei due medicinali di riferimento.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 9-11 ottobre 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei due medicinali di riferimento Norvasc e Ratacand, i benefici di Lodicand 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Lodicand.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Lodicand**

Il 13 novembre 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di LODICAND.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Lodicand 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 19.10.2017.

**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 Cipros l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Lodicand il 13 novembre 2017.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10b della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Lodicand è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti (candesartan e amlodipina) e presenti separatamente in altri medicinali già autorizzati in Italia, Norvasc (amlodipina) e Ratacand (candesartan).

Lodicand, il cui codice ATC è C09DB07, contiene i principi attivi candesartan cilexetil e amlodipina in associazione, due principi attivi che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica degli antipertensivi.

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente determina anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco che è rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell’estere durante l’assorbimento dal tratto gastrointestinale.

Candesartan è un antagonista dell’angiotensina II. L’angiotensina II è l’ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell’ipertensione e di altre malattie cardiovascolari. Esso ha anche un ruolo nella patogenesi dell’ipertrofia e del danno d’organo. Gli effetti fisiologici maggiori dell’angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell’equilibrio idrosalino e stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT1).

Lodicand è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell’ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è già controllata adeguatamente con candesartan e amlodipina somministrati in concomitanza agli stessi livelli di dose.

Poiché Lodicand contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché i medicinali Norvasc (amlodipina) e Ratacand (candesartan) sono autorizzati da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Lodicand e quelli dei medicinali Norvasc e Ratacand e da uno studio di interazione farmacocinetica tra i due principi attivi.

Lo studio di bioequivalenza e di farmacocinetica sono stati condotti 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 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.

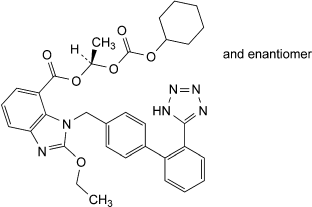
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Lodicand contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO CANDESARTAN CILEXETIL**

Nome chimico (1*RS*)-1-[[(Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 2-ethoxy-1-[[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate.

Struttura:



Formula molecolare: C24H20N6O3

Peso molecolare: 611 g/mol

CAS: [145040-37-5]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in metilene cloruro, poco solubile in etanolo anidro.

Polimorfismo: candesartan cilexetil mostra polimorfismo.

Il principio attivo candesartan cilexetil è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori proposti il certificato di conformità alla farmacopea europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal Certificato di Conformità alla Farmacopea Europea.

Per un produttore, il principio attivo è confezionato in sacca in polietilene in sacca di foglio di alluminio sotto azoto e barattolo di alluminio; il periodo di retest è definito in 36 mesi.

Per il secondo produttore ì, il principio attivo è confezionato in doppia sacca in polietilene (esterna nera) in contenitore di polietilene; il periodo di retest è definito in 48 mesi.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO AMLODIPINA BESILATO**

Nome chimico: 3-Ethyl-5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfonate

Struttura:

Formula molecolare: C26H31ClN2O8S

Peso molecolare: 567.1 g/mol

CAS: [111470-99-6]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: poco solubile in acqua e 2-propanolo, molto solubile in metanolo, moderatamente solubile in etanolo anidro

Polimorfismo: amlodipina besilato non mostra polimorfismo.

Il principio attivo Amlodipina besilato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Per un produttore, il principio attivo è confezionato in doppia sacca in polietilene (esterno nero) in contenitorie di polietilene; il periodo di retest è definito in 60 mesi.

Per il secondo produttore, il principio attivo è confezionato in doppia sacca in polietilene in contenitore HDPE; il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Lodicand è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi, rispettivamente candesartan e amlodipina: 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg, 16 mg + 10 mg.

*Le capsule da 8 mg/5 mg* sono capsule di gelatina dura, numero 3, con un corpo bianco opaco e un cappuccio giallo scuro, riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

Gli eccipienti sono i seguenti: lattosio monoidrato, amido di mais, carmellosa calcica, macrogol tipo 8000, idrossipropilcellulosa tipo EXF, idrossipropilcellulosa tipo LF, magnesio stearato,

I costituenti della capsula sono: titanio diossido, giallo chinolina (E104), ferro ossido giallo (E172), gelatina.

*Le capsule da 8 mg/10 mg* sono capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo bianco opaco e un cappuccio giallo. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro nero CAN 8 sul corpo e AML 10 sul cappuccio. Le capsule sono riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

Gli eccipienti sono i seguenti: lattosio monoidrato, amido di mais, carmellosa calcica, macrogol tipo 8000, idrossipropilcellulosa tipo EXF, idrossipropilcellulosa tipo LF, magnesio stearato.

I costituenti della capsula sono: titanio diossido, giallo chinolina (E104), ferro ossido giallo (E172), gelatina.

*Le capsule da 16 mg/5 mg* sono capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo bianco opaco e un cappuccio giallo pallido. Sulle capsule è stato impresso con inchiostro CAN 16 sul corpo e AML 5 sul cappuccio. Le capsule sono riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

Gli eccipienti sono i seguenti: lattosio monoidrato, amido di mais, carmellosa calcica, macrogol tipo 8000, idrossipropilcellulosa tipo EXF, idrossipropilcellulosa tipo LF, magnesio stearato.

I costituenti della capsula sono: titanio diossido, giallo chinolina (E104), gelatina.

*Le capsule da 16 mg/10 mg* sono capsule di gelatina dura, numero 1, con un corpo e un cappuccio bianco opaco, riempite con microgranuli di colore da bianco a bianco scuro.

Gli eccipienti sono i seguenti: lattosio monoidrato, amido di mais, carmellosa calcica, macrogol tipo 8000, idrossipropilcellulosa tipo EXF, idrossipropilcellulosa tipo LF, magnesio stearato.

I costituenti della capsula sono: titanio diossido, gelatina.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di giallo chinolina (E104), ferro ossido giallo (E172), per i quali il produttore ha definito idonee specifiche di controllo.

Gli eccipienti di originale animale sonno gelatina, magnesio stearato, lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella 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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente ai due medicinali di riferimento contenenti i due principi attivi: Norvasc (amlodipina) e Ratacand (candesartan).

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto ai medicinali 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**

Lodicand è confezionato in blister di PA/Alluminio/PVC e 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 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 Lodicand è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Lodicand dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Lodicand contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione: questo approccio è accettabile poiché i medicinali di riferimento Norvasc e Ratacand sono autorizzati da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Lodicand è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell’ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è già controllata adeguatamente con candesartan e amlodipina somministrati in concomitanza agli stessi livelli di dose.

**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 candesartan e amlodipina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di candesartan e amlodipina besilato è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza e dello studio di interazione farmacocinetica, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Lodicand contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione e presenti in due medicinali Norvasc (amlodipina) e Ratacand (candesartan) autorizzati 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 Lodicand e quelli dei medicinali di riferimento Norvasc (amlodipina) e Ratacand (candesartan) e da uno studio di interazione farmacocinetica.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 16 mg di candesartan e 10 mg di amlodipina per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

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 medicinali di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, 3-periodi, 3 sequenze e 3 trattamenti crossover condotto in 42 volontari sani con somministrazione a digiuno. 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 48 ore (candesartan) e 72 ore (amlodipina) dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di candesartan e amlodipina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, Kel, t½ per candesartan eAUC0-72h, Cmax, tmax, Kel, t½ per amlodipina. 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

42 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 41 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Sono stati rilevati sei eventi avversi (debolezza, mal di testa, vomito, laringite). Non veniva osservato alcun evento avverso grave durante lo studio.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Candesartan dose (16 mg)** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1611.9 | 1404.2 | 114.80 | 107.82– 122.23 |
| **Cmax** | 132.0 | 115.9 | 113.89 | 104.47– 124.17 |
| **Amlodipina dose (10 mg)** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference[LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 245.055 | 240.738 | 101.79 | 98.93– 104.74 |
| **Cmax** | 6.200 | 5.906 | 104.98 | 101.21– 108.89 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio 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 di farmacocinetica**

La richiesta di AIC è supportata anche da uno studio di interazione farmacocinetica tra i principi attivi candasartan ed amlodipina

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 medicinali di riferimento.

Lo studio di interazione farmacocinetica è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, 3-periodi, 3 sequenze e 3 trattamenti crossover condotto in 36 volontari sani con somministrazione a digiuno. 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 48 ore (candesartan) e 72 ore (amlodipina) dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di candesartan e amlodipina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, Kel, t½ per candesartan eAUC0-72h, Cmax, tmax, Kel, t½ per amlodipina. I risultati confermano che gli intervalli di confidenza al 90% la trasformata logaritmica di Cmax, e AUC0-t calcolati per i principi attivi somministrati insieme versus i principi attivi somministrati singolarmente cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

36 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 35 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Sono stati rilevati 5 eventi avversi (debolezza, mal di testa, febbre). Non veniva osservato alcun evento avverso grave durante lo studio.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Candesartan dose (16 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **R1R2** | **R2** | **Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1370.9 | 1430.5 | 95.83 | 89.32– 102.80 |
| **Cmax** | 116.8 | 117.2 | 99.68 | 90.50– 109.68 |
| **Amlodipina dose (10 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference[LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-72** | 209.936 | 215.427 | 97.45 | 93.45– 101.62 |
| **Cmax** | 5.198 | 5.414 | 96.01 | 90.62– 101.72 |

*Conclusioni dello studio di interazione farmacocinetica*

I risultati dello studio di interazione farmacocinetica 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 dei due principi attivi di Lodicand (candesartan e amlodipina) 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 Lodicand.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivasti della diidropiridina, o agli eccipienti  Grave ipotensione  Uso in pazienti in stato di shock (compreso shock cardiogeno)  Uso in pazienti con patologia ostruttiva del tratto biliare o insufficienza epatica grave  Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)  Fetotossicità per uso nel secondo e terzo trimestre di gravidanza  Ostruzione del flusso ventricolare sinistro  Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto |
| Rischi potenziali importanti | Uso nel primo trimestre di gravidanza |
| Informazioni mancanti | Uso nella popolazione pediatrica  Uso durante l’allattamento  Uso in pazienti che hanno subito un trapianto renale |

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 Lodicand sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Lodicand 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 Lodicand 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 Lodicand e i medicinali Norvasc e Ratacand 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>).