

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ZOFENOPRIL E IDROCLOROTIAZIDE DOC GENERICI**

(Zofenopril e Idroclorotiazide)

**Doc Generici**

**Numero di AIC: 043862**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici E A COSA SERVE?**

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è un medicinale contenente i principi attivi Zofenopril ed Idroclorotiazide ed è autorizzato come compresse contenenti 30 mg di Zofenopril e 12,5 mg di Idroclorotiazide.

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Bifrizide, che è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento con Regno Unito come stato di riferimento (http://www.mhra.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 Bifrizide.

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue alta (ipertensione) da lieve a moderata in quei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il solo principio attivo Zofenopril.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici?**

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

La dose raccomandata è di una compressa al giorno con o senza cibo.

I pazienti con gravi problemi ai reni o al fegato non possono prendere questo medicinale.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l’efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua.

**3) COME FUNZIONA Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici?**

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici, il cui codice ATC è C09BA15, contiene i principi attivi Zofenopril e Idroclorotiazide.

Zofenopril è un inibitore di un enzima che determina la conversione di angiotensina I in angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice, e la degradazione della bradichinina, una sostanza ad azione vasodilatatrice: la ridotta formazione di angiotensina II e livelli più elevati di bradichinina comportano vasodilatazione e un abbassamento della pressione del sangue.

Idroclorotiazide è una sostanza con attività diuretica: inibisce il riassorbimento attivo di sodio e, quindi, favorisce l’escrezione di sodio, cloro e acqua; aumentando il volume dei liquidi escreti dal rene, contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

**4) COME È STATO STUDIATO Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici?**

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici 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’ Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 ottobre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Bifrizide, i benefici di Zofenopril e idrocloritiazide Doc Generici 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).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici?**

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 Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici**

Il 24 maggio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici, 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 02.12.2016

**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 Doc Generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) del medicinale Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici il 24 maggio 2017.

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici 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.

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è un medicinale generico contenente i principi attivi Zofenopril e Idroclorotiazide presenti nel medicinale di riferimento Bifrizide, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici, il cui codice ATC è C09BA15, contiene i principi attivi Zofenopril e Idroclorotiazide.

Zofenopril agisce inibendo l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (enzima di conversione della angiotensina). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione. Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, Zofenopril causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.

Idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio, principalmente nei tubuli renali distali, e favorisce l’escrezione di sodio, cloro e acqua. L’escrezione renale di potassio e magnesio aumenta in maniera dose-dipendente, mentre il calcio è riassorbito in maggior misura. Idroclorotiazide diminuisce il volume plasmatico e i liquidi extracellulari e riduce la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Durante la terapia a lungo termine, la riduzione delle resistenze periferiche contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

Zofenopril e Idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue alta (ipertensione) da lieve a moderata in quei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il solo principio attivo Zofenopril.

Poiché Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici contiene 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 il medicinale di riferimento Bifrizide è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici e quelli del medicinale di riferimento Bifrizide, 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.

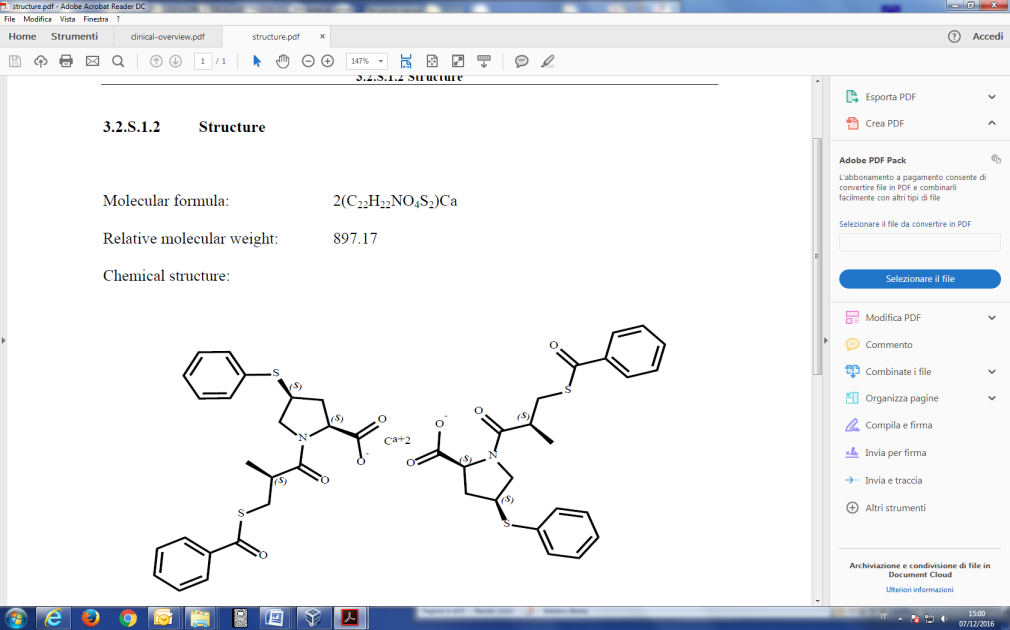
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici contiene una combinazione di principi attivi noti presente in medicinali autorizzati; inoltre, 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.1a PRINCIPIO ATTIVO ZOFENOPRIL CALCIO**

Nome chimico: Calcium, (2S,4S)-1-[(2S)-3-benzoylsulfanyl-2-methyl-propanoyl]-4-phenylsulfanylpyrrolidine-2-carboxylate

Struttura:



Formula molecolare: 2(C22H22NO4S2)Ca

Peso molecolare: 897.17 g/mol

CAS: [87938-43-4]

# Aspetto: polvere di colore da quasi bianco a bianco

Solubilità: moderatamente solubile in acido acetico glaciale

Il principio attivo zofenopril calcio non è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto 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 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 controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

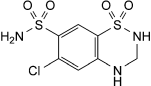
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento è costituito da una doppia busta di polietilene posta all’interno di una terza busta in tripla lamina di alluminio; il tutto è posto in contenitore in polietilene.

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 3 anni.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO IDROCLOROTIAZIDE**

Nome chimico: 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

Struttura:



Formula molecolare: C7H8ClN3O4S2

Peso molecolare:492.5 g/mol

# CAS: [58-93-5]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto poco solubile in acqua, solubile in acetone, scarsamente solubile in etanolo (96 per cento). Si dissolve in soluzioni diluite di idrossidi

Il principio attivo Idroclorotiazide è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

Il confezionamento primario è costituito da doppia busta di polietilene inserita in un contenitore in polietilene; è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 30 mg di Zofenopril e 12,5 mg di Idroclorotiazide. Le compresse sono di colore rosso chiaro, rotonde, con linea di frattura su un lato.

Gli eccipienti sono i seguenti: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, amido di mais pregelatinizzato, magnesio stearato, Opadry II Arancio costituito da: alcool polivinilico, titanio diossido (E 171), macrogol 4000, talco, giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E 110), ossido di ferro rosso (E 172).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del sistema colorante (ossido di ferro e giallo tramonto FCF lacca di alluminio) le cui specifiche sono state opportunamente 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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Bifrizide autorizzato in Italia.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e 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 il 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**

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è confezionato in blister di PVC/PVdC/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 2 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 Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici contiene principi attivi noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Bifrizide è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue alta (ipertensione) da lieve a moderata in quei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il solo principio attivo Zofenopril.

**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 dei principi attivi Zofenopril e Idroclorotiazide è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica dei principi attivi Zofenopril e Idroclorotiazide è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Bifrizide 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 Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici e quelli del medicinale Bifrizide.

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.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 44 volontari sani di entrambe 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 zofenopril e idroclorotiazide sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Per zofenopril e idroclorotiazide sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-72,, 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 AUC0-72,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

44 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 38 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Venivano manifestati 28 eventi avversi (AEs) giudicati direttamente correlati con le formulazioni in studio. 9AEs erano direttamente correlati al test e 19 al medicinale di riferimento.

Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ZOFENOPRIL** | | | | | | | | |
| **Parametro** | | | **Test [LSM]** | | **Reference [LSM]** | | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | | | 79.62 | | 74.47 | | 106.92 | | 98.68-115.84 |
| **Cmax** | | | 45.23 | | 49.92 | | 90.60 | | 80.27-102.27 |
| **IDROCLORITIAZIDE** | | | | | | | | | |
| **Parametro** | | **Test [LSM]** | | **Reference [LSM]** | | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** | |
| **AUC0-t** | | 489.47 | | 488.60 | | 100.18 | | 96.88-103.59 | |
| **Cmax** | | 75.30 | | 73.78 | | 102.07 | | 95.72-108.83 | |

*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 dei due principi attivi di Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici 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 Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Associazione Zofenopril e idroclorotiazide (Zofenopril e idroclorotiazide Doc Generici)   * Neutropenia e agranulocitosi * Fetotossicità * Reazioni di ipersensibilità   Zofenopril   * Aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale o ipotensione a seguito dell’uso concomitante di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina * Difficoltà respiratorie dovute ad angioedema della lingua, della glottide o della laringe * Insufficiente efficacia in pazienti con aldosteroidismo primario   Idroclorotiazide   * Esacerbazione o insorgenza di lupus eritematoso sistemico * Ipokaliemia * Compromissione renale * Aumento del rischio di disturbi metabolici ed endocrini |
| Rischi importanti potenziali | Associazione Zofenopril e idroclorotiazide (Zofenopril e idroclorotiazide Doc Generici)   * Interazione con altri medicinali (diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio; litio)   Zofenopril   * Ittero colestatico ed epatite * Ridotta efficacia in pazienti di pelle nera   Idroclorotiazide   * Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso |
| Informazioni mancanti | Associazione Zofenopril e idroclorotiazide (Zofenopril e idroclorotiazide Doc Generici)   * Uso nei bambini e negli adolescenti * Uso in pazienti che hanno ricevuto trapianto renale * Uso durante l’allattamento   Zofenopril   * Uso in pazienti con infarto del miocardio che devono essere sottoposti ad emodialisi |

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 Zofenopril e Idroclorotiazide Doc Generici sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

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>).