

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ENALAPRIL SIGMA TAU GENERICS**

(Enalapril)

**Sigma-Tau Sigma-Tau Generics**

**Numero di AIC: 043520**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Enalapril Sigma Tau Generics E A COSA SERVE?**

Enalapril Sigma Tau Generics è un medicinale contenente il principio attivo enalapril ed è autorizzato come compresse contenenti 5 mg e 20 mg di enalapril.

Enalapril Sigma Tau Generics è è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Naprilene già autorizzato in Italia.

Enalapril Sigma Tau Generics è utilizzato per:

* il trattamento della pressione del sangue elevata (ipertensione);
* il trattamento dell’insufficienza del cuore sintomatica (peggioramento della funzionalità cardiaca);
* la prevenzione dell’insufficienza del cuore sintomatica. Questi sintomi includono: respiro corto, stanchezza dopo attività fisica leggera come camminare o gonfiore delle caviglie e dei piedi.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Enalapril Sigma Tau Generics?**

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

La dose giornaliera raccomandata varia in base alla patologia da trattare.

Per il trattamento dell’ipertensione, la dose iniziale raccomandata è da 5 a 20 mg al giorno, a seconda della gravità della patologia, in un’unica somministrazione.

La dose abituale per la terapia a lungo termine è di 20 mg al giorno, in un’unica somministrazione; non deve essere superata la dose di 40 mg al giorno.

Per il trattamento e la prevenzione dell’insufficienza del cuore, la dose iniziale raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno. Il medico aumenterà gradualmente la dose fino a raggiungere della dose adatta.

La dose abituale per la terapia a lungo termine è d 20 mg al giorno, in una o due somministrazioni; non deve essere superata la dose di 40 mg al giorno divisi in due somministrazioni separate.

Nei pazienti con problemi al rene queste dosi possono essere ridotte.

Nei bambini questo medicinale può essere utilizzato solo per curare la pressione alta: le dosi possono essere ridotte in funzione del peso del bambino.

La compressa deve essere assunta con un po’ di acqua.

**3) COME FUNZIONA Enalapril Sigma Tau Generics?**

Enalapril Sigma Tau Generics, il cui codice ATC è C09AA02, contiene il principio attivo enalapril è un inibitore di un enzima che determina la conversione di angiotensina I in angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice: la ridotta formazione di angiotensina II comporta vasodilatazione e un abbassamento della pressione del sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Enalapril Sigma Tau Generics?**

Enalapril Sigma-Tau Generics è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento Naprilene per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Simvastatina Sigma-Tau Generics?**

Enalapril Sigma-Tau Generics è un medicinale generico ed è uguale al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Enalapril Sigma Tau Generics E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Naprilene, i benefici di Enalapril Sigma Tau Generics 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 Enalapril Sigma Tau Generics?**

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 aEnalapril Sigma Tau Generics.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Enalapril Sigma Tau Generics**

Il 25 maggio 2016 AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Enalapril Sigma Tau Generics.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Enalapril Sigma Tau Generics e, 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 23.12.2015

**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 Sigma-Tau Generics l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale Enalapril Sigma Tau Generics il 25 maggio 2016.

Enalapril Sigma Tau Generics 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.

Enalapril Sigma Tau Generics è un medicinale generico contenente il principio attivo enalapril presente nel medicinale di riferimento Naprilene, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Enalapril Sigma Tau Generics, il cui codice ATC è C09AA02, contiene il principio attivo enalapril che agisce inibendo l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatore 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, enalapril causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.

Enalapril Sigma Tau Generics è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione, dell’insufficienza cardiaca sintomatica e per la prevenzione dell’insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione ≤35%).

Poiché Enalapril Sigma Tau Generics contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Naprilene è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Inoltre, Enalapril Sigma-Tau Generics è un medicinale perfettamente identico al medicinale di riferimento Naprilene per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza.

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.

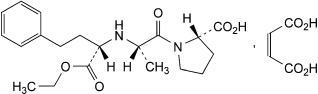
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Enalapril Sigma Tau Generics contiene una un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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 ENALAPRIL MALEATO**

Nome chimico: (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (*Z*)-butenedioate

Struttura:



Formula molecolare: C24H32N2O9

Peso molecolare: 492.5 g/mol

# CAS: [76095-16-4]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, solubile in metanolo , praticamente insolubile in cloruro di metilene. Si dissolve in soluzioni diluite di idrossidi alcalini

Il principio attivo enalapril maleato 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.

Ad eccezione del confezionamento primario e della stabilità, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento primario è costituito da busta di polietilene dentro una busta di alluminio, contenuto all’interno di un apposito tamburo e, sulla base di appropriati studi di stabilità, è stato approvato un periodo di retest di 48 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Enalapril Sigma Tau Generics è disponibile in compresse contenenti 5 mg e 20 mg di enalapril.

Le compresse da 5 mg sono rotonde con i bordi smussati, di colore bianco, con incisa la lettera sigma su un lato e una linea sull’altro.

Le compresse da 20 mg sono rotonde con i bordi smussati, di colore pesca,con incisa la lettera sigma su un lato e due linee incise sull’altro che dividono la compressa in quattro settori.

Gli eccipienti della compressa da 5 mg sono i seguenti: sodio bicarbonato, lattosio monoidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato.

Gli eccipienti della compressa da 20 mg sono i seguenti: sodio bicarbonato, lattosio monoidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, ferro ossido rosso, ferro ossido giallo, magnesio stearato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del sistema colorante (ossido di ferro) le cui specifiche sono state opportunamente definite dal produttore e conformi alla monografia USP.

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**

Lo sviluppo farmaceutico è perfettamente identico al medicinale di riferimento Naprilene.

**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.

Enalapril SigmaTau Generics è perfettamente identico per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione al medicinale di riferimento Naprilene. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica.

**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**

Enalapril Sigma Tau Generics è confezionato in blister opaco di Alluminio/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 30 mesi 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 Enalapril Sigma Tau Generics è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Enalapril Sigma Tau Generics dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Enalapril Sigma-Tau Generics è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione, dell’insufficienza cardiaca sintomatica e per la prevenzione dell’insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione ≤35%).

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di enalalpril è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Enalapril Sigma-Tau Generics contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Naprilene autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

Enalapril Sigma-Tau Generics è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento Naprilene per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione. I due medicinali sono, inoltre, prodotti nella stessa officina farmaceutica; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici o studi di bioequivalenza.

**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 Enalapril Sigma-Tau Generics 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 Enalapril Sigma Tau Generics.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Uso in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min)  Uso in gravidanza  Uso in pazienti con insufficienza epatica grave  L’uso concomitante con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR< 60 ml/min/1.73 m2 |
| Rischi importanti potenziali | Ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca, con cardiopatia ischemica, o affezioni cerebrovascolare  Reazioni di ipersensibilità/edema angioneurotico  Iperkaliemia  Rischio di neutropenia/agranulocitosi in pazienti con patologie del collageno a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo e procainamide  Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri  Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL  Blocco duplice del sistema renina-angiotensina-aldosterone  Uso in pazienti con diabete  Allucinazioni  Reazioni cutanee con caratteristiche simili alla micosi fungoide  Interazioni con altri farmaci: miorilassanti |
| Informazioni mancanti | Uso in popolazioni pediatriche  Uso in pazienti con trapianto di rene |

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 Enalapril Sigma Tau Generics sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Enalapril Sigma Tau Generics 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 Enalapril Sigma Tau Generics 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>).