

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE SIGMA-TAU GENERICS**

(Enalapril e idroclorotiazide)

**Sigma-Tau Generics**

**Numero di AIC: 043512**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics. Esso spiega come Enalapril e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics.

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

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

Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è un medicinale contenente i principi attivi enalapril ed idroclorotiazide ed è autorizzato come compresse contenenti 20 mg di enalapril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata (ipertensione) in quei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il solo principio attivo enalapril.

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

La dose iniziale raccomandata è di mezza compressa al giorno. La dose usuale è di 1 compressa al giorno. La dose può essere aumentata a 2 compresse al giorno, in un’unica somministrazione, qualora il medico lo ritenesse necessario.

Queste dosi possono essere ridotte nei pazienti con problemi renali non gravi.

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

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini 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 Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics?**

Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics, il cui codice ATC è C09BA02, contiene i principi attivi enalapril e idroclorotiazide.

L’enalapril 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.

L’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 Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics?**

Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento Acesistem 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 Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics?**

Enalapril e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide 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 Acesistem, i benefici di Enalapril e idrocloritiazide 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 e idroclorotiazide 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 a Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics**

Il 23 febbraio 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics, 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) del medicinale Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics il 23 febbraio 2016.

Enalapril e Idroclorotiazide 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 e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è un medicinale generico contenente i principi attivi enalapril e Idroclorotiazide presenti nel medicinale di riferimento Acesistem, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics, il cui codice ATC è C09BA02, contiene i principi attivi enalapril e Idroclorotiazide.

Enalapril 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 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.

L’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. L’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.

Enalapril e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti per i quali è indicata l'associazione terapeutica.

Poiché Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics contiene principi attivi noti non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Acesistem è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Inoltre, Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è un medicinale perfettamente identico al medicinale di riferimento Acesistem 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.

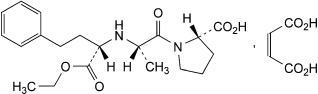
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics contiene una combinazione di principi attivi noti presente in medicinali autorizzati; 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 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.

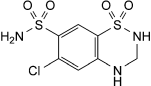
Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento primario è costituito da busta di polietilene inserita in una busta di alluminio e, successivamente, in un apposito contenitore; è stato approvato un periodo di retest di 48 mesi.

**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 busta di polietilene inserita in una busta di alluminio e, successivamente, in un apposito contenitore; è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è disponibile in compresse contenenti 20 mg di enalapril e 12,5 mg di idroclorotiazide. Le compresse sono rotonde con i bordi smussati, di colore giallo con incisa la lettera sigma su un lato e una linea sull’altro.

Gli eccipienti sono i seguenti: sodio bicarbonato, lattosio monoidrato, ferro ossido giallo, amido di mais, amido pregelatinizzato, 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 Acesistem.

**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 e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è perfettamente identico per la composizione quali-quantitativa e per il processo di produzione al medicinale di riferimento Acesistem. 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 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**

Enalapril e Idroclorotiazide 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 3 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 Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Enalapril e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics contiene principi attivi noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Acesistem 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 e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti per i quali è indicata l'associazione terapeutica.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica dei principi attivi enalapril e idroclorotiazide è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Acesistem autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

Enalapril e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics è un medicinale generico perfettamente identico al medicinale di riferimento Acesistem 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 e idroclorotiazide 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 e Idroclorotiazide Sigma-Tau Generics.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Uso in gravidanza  Uso in pazienti con insufficienza epatica grave  L’uso concomitante con medicinali contenenti aliskiren 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  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  Uso in pazienti con insufficienza renale o epatica  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 e idroclorotiazide Sigma-Tau Generics sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Enalapril e idroclorotiazide 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 e idroclorotiazide 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>).