

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE ALTER**

(candesartan e idroclorotiazide)

**Laboratori Alter**

**Numero di AIC: 042490**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Candesartan e idroclorotiazide Alter e a cosa serve?**

Candesartan e idroclorotiazide Alter è un medicinale contenente i principi attivi candesartan e idroclorotiazide ed è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 32 mg + 25 mg, 32 mg + 12,5 mg, 16 mg + 12,5 mg.

Candesartan e idroclorotiazide Alter è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Ratacand Plus che è stato autorizzato con procedura decentrata con la Svezia come stato di riferimento (<https://lakemedelsverket.se/english>). 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 Ratacand Plus.

Candesartan e idroclorotiazide Alter si usa per il trattamento della pressione alta (ipertensione) in pazienti ipertesi, non adeguatamente controllati dal trattamento con uno dei due principi attivi assunto da solo.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Candesartan e idroclorotiazide Alter?**

Candesartan e idroclorotiazide Alter può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Il medicinale non è adatto per pazienti con gravi problemi ai reni o al fegato.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua, possibilmente sempre alla stessa ora, anche indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Candesartan e idroclorotiazide Alter?**

Candesartan e idroclorotiazide Alter, il cui codice ATC è C09DA06, contiene i principi attivi candesartan e idroclorotiazide.

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.

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 Candesartan e idroclorotiazide Alter?**

Poiché Candesartan e idroclorotiazide Alter è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale Atacand Plus (medicinale autorizzato in Spagna, corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Ratacand Plus). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Candesartan e idroclorotiazide Alter?**

Candesartan e idroclorotiazide Alter 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’ Candesartan e idroclorotiazide Alter E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 marzo 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Ratacand Plus, i benefici di Candesartan e idroclorotiazide Alter 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 per le confezioni da 28 compresse di tutti i dosaggi; classificazione provvisoria Cnn per le altre confezioni).

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

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 Candesartan e idroclorotiazide Alter.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Candesartan e idroclorotiazide Alter**

Il 2 marzo 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Candesartan e idroclorotiazide Alter.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Candesartan e idroclorotiazide Alter, 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 09.07.2015.

**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 Seran Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Candesartan e idroclorotiazide Seran Pharma il 2 marzo 2015. Successivamente l’AIC è stata trasferita a Laboratori Alter con cambio della denominazione del medicinale a Candesartan e idroclorotiazide Alter.

Candesartan e idroclorotiazide Alter 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.

Candesartan e idroclorotiazide Alter è un medicinale generico contenente in associazione due principi attivi, Candesartan e idroclorotiazide, presenti nel medicinale di riferimento Ratacand Plus, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Candesartan e idroclorotiazide Alter, il cui codice ATC è C09DA06, contiene due principi attivi (candesartan cilexetil e idroclorotiazide) che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica degli antipertensivi.

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).

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.

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Candesartan e idroclorotiazide Alter è indicato nel trattamento dell’ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan o idroclorotiazide.

Poiché Candesartan e idroclorotiazide Alter 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 il medicinale di riferimento Ratacand Plus 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter e quelli del medicinale Atacand Plus (medicinale autorizzato in Spagna corrispondente al medicinale di riferimento Ratand Plus 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 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.

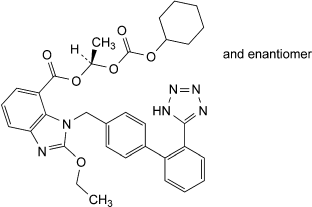
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Candesartan e idroclorotiazide Alter contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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; il produttore di principio attivo 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.

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.

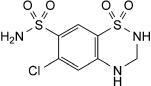
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è busta di polietilene trasparente posta all’interno di una sacca di polietilene/alluminio al cui interno si trova un agente essiccante

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 24 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: 297.7 g/mol

CAS: [58-93-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto poco solubile in acqua, solubile in acetone, moderatamente solubile in etanolo 96%. Si scioglie in soluzioni diluite di idrossidi alcalini.

Polimorfismo: Idroclorotiazide mostra polimorfismo.

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 principio attivo è confezionato in doppia busta di polietilene all’interno di fusti in fibra o HMHDPE. Il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Candesartan e idroclorotiazide Alter è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 32 mg + 25 mg, 32 mg + 12,5 mg, 16 mg +12,5 mg

Gli eccipienti sono croscarmellosa calcica, idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido pregelatinizzato, trietilcitrato, ossido di ferro rosso (E 172) (compresse da 16 mg + 12,5 mg e 32mg + 25mg) e ossido di ferro giallo (E 172) (compresse da 32 mg + 12,5 mg)

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (ossido di ferro rosso e ossido di ferro giallo). le cui specifiche sono state adeguatamente 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 Atacand Plus (medicinale autorizzato in Spagna corrispondente al medicinale di riferimento Ratacand Plus 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 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**

Candesartan e idroclorotiazide Alter è confezionato in blister trasparente di PVC/PVDC/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 18 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Candesartan e idroclorotiazide Alter dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Candesartan e idroclorotiazide Alter contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Ratacand Plus è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Candesartan e idroclorotiazide Alter è utilizzato nel trattamento dell'ipertensione. E’ indicato nel trattamento dell’ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan o idroclorotiazide.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di candesartan 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione e presenti nel medicinale di riferimento Ratacand Plus 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter e quelli del medicinale Atacand Plus (medicinale autorizzato in Spagna corrispondente al medicinale di riferimento Ratacand Plus autorizzato in Italia).

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 maggiore (compresse da 32 mg + 25 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover 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 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: 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, AUC0-t,, AUC0-∞, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

48 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio 23 soggetti hanno mostrato eventi avversi possibilmente correlati al trattamento. I più comuni eventi avversi sono stati vertigini e mal di testa. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **CANDESARTAN** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 3307.69 | 3767.74 | 87.68 | | 83.86 - 91.67 |
| **AUC0-∞** | 3614.63 | 4039.18 | 89.48 | | 85.48 - 93.67 |
| **Cmax** | 226.37 | 256.51 | 88.16 | | 83.09 - 93.53 |
| **IDROCLOROTIAZIDE** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1200.39 | 1176.93 | | 102.39 | 98.76 – 106.15 |
| **AUC0-∞** | 1231.59 | 1206.52 | | 102.61 | 98.92 – 106.45 |
| **Cmax** | 191.12 | 171.03 | | 112.27 | 105.70 - 119.26 |

*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 Candesartan e idroclorotiazide Alter 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Iperpotassiemia  Ipotensione Fetotossicità per uso durante il secondo e terzo trimestrel di gravidanza |
| Rischi potenziali importanti | Aumento dei valori relativi alla funzionalità epatica  Riduzione della funzionalità renale  Insufficienza renale acuta  Reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema  Diminuzione dei valori dell’emoglobina e7o dell’ematocrito |
| Informazioni mancanti | Uso in bambini di età inferiore a 18 anni  Uso durante l’allattamento  Uso in pazienti trapiantati 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Candesartan e idroclorotiazide Alter 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter 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 Candesartan e idroclorotiazide Alter e il medicinale Atacand Plus (medicinale autorizzato in Spagna corrispondente al medicinale di riferimento Ratand Plus autorizzato in Italia) 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>).