

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ELSEDREN**

(Irbesartan e idroclorotiazide)

**A.G.I.P.S. Farmaceutici**

**Numero di AIC: 042933**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Elsedren è un medicinale contenente i principi attivi irbesartan e idroclorotiazide ed è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 150 mg + 12,5 mg, 300 mg + 12,5 mg, 300 mg + 25 mg.

Elsedren è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, CoAprovel, già autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di CoAprovel può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

Elsedren 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 Elsedren?**

Elsedren 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 e non raccomandato nei bambini.

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

**3) COME FUNZIONA Elsedren?**

Elsedren, il cui codice ATC è C09DA04, contiene i principi attivi irbesartan e idroclorotiazide.

Irbesartan è un antagonista dell’angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice; irbesartan 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 Elsedren?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Elsedren?**

Elsedren 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’ Elsedren E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nelle sedute del 21-23 luglio 2014 e del 19-21 gennaio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento CoAprovel, i benefici di Elsedren 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 Elsedren?**

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 Elsedren.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Elsedren**

L’11 agosto 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Elsedren.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Elsedren, 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 16.07.2015.

**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 A.G.I.P.S. Farmaceutici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Elsedren l’11 agosto 2015.

Elsedren 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.

Elsedren è un medicinale generico contenente in associazione due principi attivi, irbesartan e idroclorotiazide, presenti nel medicinale di riferimento CoAprovel, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Elsedren, il cui codice ATC è C09DA04, contiene due principi attivi (irbesartan e idroclorotiazide) che fanno parte della categoria farmaco-terapeutica degli antipertensivi.

Irbesartan 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.

Irbesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Elsedren è indicato nel trattamento dell’ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con irbesartan o idroclorotiazide.

Poiché Elsedren 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 CoAprovel 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 Elsedren e quelli del medicinale di riferimento CoAprovel 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.

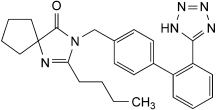
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Elsedren contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO IRBESARTAN**

Nome chimico: 2-Butyl-3-[[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one.

Struttura:



Formula molecolare: C25H28N6O

Peso molecolare: 428.5 g/mol

CAS: [138402-11-6]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, leggermente solubile in metilene cloruro, poco solubile in metanolo.

Polimorfismo: irbesartan mostra polimorfismo.

Il principio attivo irbesartan 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.

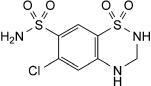
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario doppio contenitore di polietilene.

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 36 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. Il periodo di retest è definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Assico è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi dei due principi attivi: 150 mg + 12,5 mg, 300 mg + 12,5 mg, 300 mg + 25 mg.

Le compresse da 150 mg + 12.5 mg sono ovali, biconvesse, di colore bianco o quasi bianco con impresso “450” su un lato.

Gli eccipienti sono:

*Nucleo della compressa*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, povidone, magnesio stearato.

*Rivestimento*: Opadry II 32F38977 bianco [lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), macrogol]

Le compresse da 300 mg + 12.5 mg sono ovali, biconvesse di colore pesca con impresso “451” su un lato.

Gli eccipienti sono:

*Nucleo della compressa:* Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, povidone, magnesio stearato, ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172).  
*Rivestimento*: Opadry II 32F84835 rosa [lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), macrogol, ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172)].

Le compresse da 300 mg + 25 mg sono ovali, biconvesse, di colore rosa scuro con impresso “452” su un lato.

Gli eccipienti sono:

*Nucleo della compressa*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, povidone, magnesio stearato.

*Rivestimento*: Opadry II 31F86925 marrone [lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), macrogol, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172)]

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, ossido di ferro nero), 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 di riferimento CoAprovel 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**

Elsedren 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 2 anni con conservazione a temperatura non superiore a 25°C

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Elsedren è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Elsedren dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Elsedren 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 irbesartan 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 irbesartan e idroclorotiazide è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di irbesartan 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 Elsedren contiene due principi attivi noti già usati contemporaneamente nella terapia dell’ipertensione e presenti nel medicinale di riferimento CoAprovel 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 Elsedren e quelli del medicinale di riferimento CoAprovel 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 300 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 36 volontari sani, tutti maschi, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 12 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 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

36 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 32 soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio 7 soggetti hanno mostrato eventi avversi possibilmente correlati al trattamento. 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.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **IRBESARTAN** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 22191.50 | 21443.16 | 103.49 | | 95.526 – 112.118 |
| **AUC0-∞** | 22764.91 | 22194.24 | 102.57 | | 94.826 – 110.949 |
| **Cmax** | 3754.94 | 3634.79 | 103.31 | | 95.483 – 111.769 |
| **IDROCLOROTIAZIDE** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1372.057 | 1286.157 | | 102.59 | 96.782 – 109.802 |
| **AUC0-∞** | 1325.855 | 1337.475 | | 103.09 | 96.495 – 109.060 |
| **Cmax** | 201.495 | 201.062 | | 100.22 | 93.496 – 107.418 |

*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 Elsedren 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 Elsedren.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Vertigini, capogiri  Ipotensione  Ipopotassiemia / iperpotassiemia  Ipomagnesemia  Fotosensibilizzazione  Uso in gravidanza |
| Rischi importanti potenziali | Effetti metabolici (manifestazione clinica di diabete mellito latente)  Rischio di minore efficacia antipertensiva per uso concomitante con antinfiammatori non steroidei (FANS) |
| Informazioni mancanti | Uso nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni  Uso in pazienti trapiantati di rene  Uso durante l’allattamento |

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 Elsedren sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Elsedren è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) si è impegnato a presentare il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello (modello QRD) redatto secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità che sarà condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Elsedren 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 Elsedren e il medicinale di riferimento CoAprovel 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>).