

**Relazione di Valutazione**

**SITAGLIPTIN VI.REL PHARMA**

(Sitagliptin)

**VI.REL Pharma**

**Numero di AIC: 044736**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Sitagliptin VI.REL Pharma E A COSA SERVE?**

Sitagliptin VI.REL Pharma è un medicinale contenente il principio attivo sitagliptin ed è disponibile in compresse rivestite con film da 25 mg, 50 mg o 100 mg.

Sitagliptin VI.REL Pharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento” Januvia, autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Januvia 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>).

Sitagliptin VI.REL Pharma è indicato in pazienti con diabete di tipo 2 per migliorare il controllo dei livelli di glucosio (zucchero) nel sangue.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Sitagliptin VI.REL Pharma?**

Sitagliptin VI.REL Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose massima raccomandata è di 100 mg una volta al giorno. Se è assunto in associazione a una sulfanilurea o all'insulina, può essere necessario diminuire la dose della sulfanilurea o dell’insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (bassi livelli di zuccheri nel sangue).

Nei pazienti con una funzione renale moderatamente o gravemente ridotta è necessario ridurre la dose.

**3) COME FUNZIONA Sitagliptin VI.REL Pharma?**

Sitagliptin VI.REL Pharma, il cui codice ATC è A10BH01, contiene il principio attivo sitagliptin che agisce bloccando la degradazione nell’organismo delle “incretine”, ormoni secreti dopo i pasti, che stimolano la produzione di insulina da parte del pancreas. Aumentando i livelli di incretine nel sangue, sitagliptin stimola il pancreas a produrre più insulina quando i livelli di glucosio nel sangue sono elevati. Sitagliptin non è efficace se il glucosio nel sangue è basso. Inoltre, aumentando i livelli di insulina e diminuendo quelli dell’ormone glucagone, sitagliptin riduce il tasso di glucosio prodotto dal fegato. Insieme, questi processi riducono i livelli di glucosio nel sangue e contribuiscono al controllo del diabete di tipo 2.

**4) COME È STATO STUDIATO Sitagliptin VI.REL Pharma?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Sitagliptin VI.REL Pharma?**

Sitagliptin VI.REL Pharma 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’ Sitagliptin VI.REL Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 Marzo 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Januvia, i benefici di Sitagliptin VI.REL Pharma 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 C (nn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Sitagliptin VI.REL Pharma?**

Il richiedente 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 Sitagliptin VI.REL Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Sitagliptin VI.REL PHARMA**

Il 06/12/2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Sitagliptin VI.REL Pharma**.**

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Sitagliptin VI.REL Pharma 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 08.05.2017

**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 VI.REL Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Sitagliptin VI.REL Pharma il 06/12/2017.

Sitagliptin VI.REL Pharma 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.

Sitagliptin VI.REL Pharma è un medicinale contenente un principio attivo noto sitagliptin (sotto forma di sale dell’acido malico) e presente nel medicinale di riferimento Januvia, autorizzato in Italia tramite procedura centralizzata da più di 10 anni.

Sitagliptin VI.REL Pharma, il cui codice ATC è A10BH01, contiene il principio attivo sitagliptin che ha proprietà anti-iperglicemiche (di miglioramento del controllo glicemico.)

Il sitagliptin è un inibitore della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP 4). Agisce bloccando la degradazione nell’organismo delle “incretine”, ormoni secreti dopo i pasti, che stimolano la produzione di insulina da parte del pancreas. Aumentando i livelli di incretine nel sangue, sitagliptin stimola il pancreas a produrre più insulina quando i livelli di glucosio nel sangue sono elevati. Sitagliptin non è efficace se il glucosio nel sangue è basso. Inoltre, aumentando i livelli di insulina e diminuendo quelli dell’ormone glucagone, sitagliptin riduce il tasso di glucosio prodotto dal fegato. Insieme, questi processi riducono i livelli di glucosio nel sangue e contribuiscono al controllo del diabete di tipo 2.

Il sitagliptin è indicato negli adulti con diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico.

Esso può essere usato:

In ionoterapia:

* nel caso di pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.

In duplice terapia orale in associazione con:

* metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia;
* una sulfonilurea quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.
* un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (e.s.un tiazolidinedione) quando è appropriato l’uso di un agonista PPARγ e quando dieta ed esercizio fisico più l’agonista PPARγ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

In triplice terapia orale in associazione con:

* una sulfonilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
* un agonista PPARγ e metformina quando è appropriato l’uso di un agonista PPARγ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Infine il sitagliptin è anche indicato come terapia aggiuntiva all’insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio più una dose stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

Poiché Sitagliptin VI.REL Pharma contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Januvia 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 Sitagliptin VI.REL Pharma e quelli del medicinale di riferimento Januvia.

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 Sitagliptin VI.REL Pharma contiene un principio attivo noto e 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.

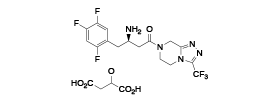
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO: SITAGLIPTIN MALATE**

Nome chimico: 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophenyl)-butyl]-5,6,7,8-tetrahydro

-3- trifluoromethyl)-1,2,4-triazolo[4,3-α] pyrazine malate

Struttura:



Formula molecolare: C16H15F6N5O\*C4H6O5

Peso molecolare: 541.3 g/mol

CAS: [1240039-02-4]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in acqua e acetone, solubile in alcool, leggermente solubile in acetonitrile e acido acetico, molto poco solubile in etanolo e metanolo.

Polimorfismo: il sitagliptin mostra polimorfismo.

Il principio attivo, sitagliptin sale dell’acido malico, 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 busta trasparente in polietilene a bassa densità posta all’interno di una busta in alluminio laminato chiusa a caldo a sua volta posta all’interno di un contenitore in HDPE.

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.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Sitagliptin VI.REL Pharma è disponibile in compresse rivestite con film contenenti i seguenti dosaggi del principio attivo: 25mg, 50 mg e 100 mg.

Gli eccipienti che costituiscono il nucleo delle compresse sono: cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, croscarmellosa sodica, magnesio stearato e sodio stearil fumarato; gli eccipienti che costituiscono il rivestimento sono: poli(vinil alcol), titanio diossido, macrogol, talco, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

Tutti gli eccipienti, sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Non sono stati utilizzati eccipienti di origine animale o umana.

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 Januvia.

Sono stati forniti dati comparatici 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**

Sitagliptin VI.REL Pharma 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 18 mesi conservando il medicinale nella confezione originale.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Sitagliptin VI.REL Pharma è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Sitagliptin VI.REL Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Sitagliptin VI.REL Pharma contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Januvia è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Sitagliptin VI.REL Pharma è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, questo è indicato per migliorare il controllo glicemico:

in ionoterapia

* in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.

In duplice terapia orale in associazione con

* metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
* una sulfonilurea quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.
* un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (per es., un tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPARγ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPARγ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

In triplice terapia orale in associazione con

* una sulfonilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
* un agonista PPARγ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPARγ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio più una dose stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

**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 Sitagliptin VI.REL Pharma è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del Sitagliptin VI.REL Pharma è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Sitagliptin VI.REL Pharma contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Januvia 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 Sitagliptin VI.REL Pharma e quelli del medicinale di riferimento Januvia.

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 (100 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 33 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (almeno 8 ore), il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per altre 2 ore dopo la somministrazione. 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 di sitagliptin sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS/MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t , AUC0-∞, Cmax, tmax, t½. 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-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

*Risultati*

34 volontari sani sono stati arruolati negli studi, 330 hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, non sono stati riscontrati eventi avversi gravi correlati con le formulazioni in studio, , 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.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **SITAGLIPTIN** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 4341.9780 | 4516.5706 | 96.13 | 90.91-101.66 |
| **Cmax** | 471.5012 | 478.1394 | 98.61 | 91.13-106.70 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio 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 del principio attivo di Sitagliptin VI.REL Pharma è ben conosciuto.

**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 Sitagliptin VI.REL PHARMA.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Reazioni di Ipersensibilità  Pancreatite  Ipoglicemia quando usato in associazione con sulfonilurea e insulina  Disturbi gastrointestinali  Infezioni del tratto respiratorio superiore e nasofaringiti |
| Rischi potenziali importanti | Disturbi muscolo scheletrici  Neurotossicità: tremore, atassia e disturbi dell'equilibrio  Idee suicidarle, suicidio e depressione  Reazioni cutanee  Interazione farmaco-farmaco in pazienti con insufficienza renale  Cancro del pancreas  Rabdomiolisi |
| Informazioni mancanti | Uso nella popolazione pediatrica  Uso in gravidanza ed allattamento  Reazioni avverse cardiovascolari in pazienti in terapia con associazioni fisse di sitagliptin e metformina o PPARγ  Teorico potenziale carcinogeno |

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 Sitagliptin VI.REL Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Sitagliptin VI.REL Pharma 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 Sitagliptin VI.REL Pharma 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 Sitagliptin VI.REL Pharma e il medicinale di riferimento Januvia 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>).