

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PIOGLITAZONE E METFORMINA EG**

(pioglitazone e metformina)

**EG S.p.A.**

**Numero di AIC: 046212**



**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È PIOGLITAZONE E METFORMINA EG E A COSA SERVE?**

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è un medicinale contenente i principi attivi pioglitazone e metformina ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 15 mg di pioglitazone e 850 mg di metformina cloridrato.

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 15 mg/850 mg si usa negli adulti (particolarmente in quelli in sovrappeso) per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente).

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è usato in pazienti che non sono sufficientemente controllati con la metformina (un medicinale per il trattamento del diabete) da sola alla massima dose possibile.

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG, è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Competact, già autorizzato in Italia con una procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Competact può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA)

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/competact>).

**2) COME È PRESCRITTO/USATO PIOGLITAZONE E METFORMINA EG?**

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

L’uso di PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 15mg/850 mg compresse è indicato negli adulti.

La dose raccomandata è una compressa da assumere due volte al giorno. Se necessario, il medico potrà prescrivere una dose diversa.

I pazienti che passano dalla metformina da sola a PIOGLITAZONE E METFORMINA EG possono avere bisogno di introdurre lentamente del pioglitazone fino a raggiungere una dose di 30 mg al giorno. Quando necessario, è possibile passare direttamente dalla metformina a PIOGLITAZONE E METFORMINA EG.

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta, il medico potrà prescrivere una dosa più bassa, che dovrà eventualmente essere assunta sotto forma di compresse separate di pioglitazone e metformina.

Le compresse devono essere assunte con un bicchiere d’acqua. È possibile assumere le compresse durante o subito dopo i pasti, per ridurre la possibilità di disturbi di stomaco.

La terapia con PIOGLITAZONE E METFORMINA EG va rivista dopo tre-sei mesi e interrotta nei pazienti che non ne traggono sufficienti benefici. In occasione di ulteriori riesami, i medici prescriventi devono confermare la continuità dei benefici derivanti dal trattamento per i pazienti.

Per maggiori informazioni riguardo alle dosi raccomandate per PIOGLITAZONE E METFORMINA EG si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA PIOGLITAZONE E METFORMINA EG?**

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG, il cui codice ATC è A10BD05, contiene i principi attivi pioglitazone e metformina che appartengono alla classe dei farmaci usati nel diabete, detti ipoglicemizzanti orali.

Il diabete di tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce insulina sufficiente a controllare il livello di glucosio nel sangue o l’organismo non è in grado di utilizzare l’insulina in modo efficace. PIOGLITAZONE E METFORMINA EG contiene due principi attivi che svolgono ciascuno un’azione diversa. Il pioglitazone rende le cellule (del tessuto adiposo, dei muscoli e del fegato) più sensibili all’insulina, il che permette all’organismo di usare meglio l’insulina che produce. Metformina agisce principalmente inibendo la produzione di glucosio e riducendone l’assorbimento nell’intestino. Grazie all’azione combinata dei due principi attivi, il glucosio nel sangue si riduce e ciò contribuisce a controllare il diabete di tipo 2.

**4) COME È STATO STUDIATO PIOGLITAZONE E METFORMINA EG?**

Poiché PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è un medicinale generico, è stato sufficiente per PIOGLITAZONE E METFORMINA EG compresse effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Competact. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI PIOGLITAZONE E METFORMINA EG?**

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ PIOGLITAZONE E METFORMINA EG È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Competact, i benefici di PIOGLITAZONE E METFORMINA EG siano 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 (classe A, a seguito di riclassificazione ai sensi dell’art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, Determina n. DG 702/2020- GU Serie generale - n. 174 del 13 luglio 2020).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI PIOGLITAZONE E METFORMINA EG?**

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 a identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a PIOGLITAZONE E METFORMINA EG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A PIOGLITAZONE E METFORMINA EG**

Il **27/01/2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di PIOGLITAZONE E METFORMINA EG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa per PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 15mg/850 mg compresse segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con PIOGLITAZONE E METFORMINA EG si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 04/09/2020.



**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 ad EG S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 15 mg/850 mg compresse rivestite con film il **27/01/2020**.

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (RR).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è un medicinale generico contenente la combinazione di due principi attivi pioglitazone e metformina, presenti nel medicinale di riferimento Competact, autorizzato in Italia da più di dieci anni.

Pioglitazone e metformina appartengono alla categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD05. I due principi attivi sono ipoglicemizzanti ed hanno un meccanismo di azione complementare finalizzato a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni, agisce principalmente riducendo l’insulino-resistenza e metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi, agisce principalmente riducendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

A supporto della domanda di autorizzazione del medicinale PIOGLITAZONE E METFORMINA EG sono stati presentati i risultati di uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test PIOGLITAZONE E METFORMINA EG e quelli del medicinale di riferimento Competact autorizzato in Italia.

Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Poiché PIOGLITAZONE E METFORMINA EG contiene principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Competact è autorizzato in Italia da oltre dieci anni.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP). Le autorità regolatorie 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. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 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.1.a PRINCIPIO ATTIVO PIOGLITAZONE**

Il principio attivo Pioglitazone (cloridrato) è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

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

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO METFORMINA**

Il principio attivo Metformina (cloridrato) è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea, il quale riporta un sito per la produzione della sostanza attiva.

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

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è disponibile in compresse rivestite con film nel dosaggio 15 mg/850 mg.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film, con impresso '15/850' su un lato e '1281' sull’altro lato.

Gli eccipienti sono i seguenti: cellulosa microcristallina (PH 101), povidone (K 30), croscarmellosa sodica, magnesio stearato e acqua depurata per il nucleo della compressa; ipromellosa 2910 (6 cps), macrogol 8000, talco, titanio diossido (E171) e acqua depurata per il film di rivestimento.

La qualità degli eccipienti utilizzati nelle formulazioni è assicurata da adeguate specifiche e metodi analitici di controllo. E’ stata fornita una dichiarazione relativa all’assenza del rischio BSE/TSE. 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.

**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 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**

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è confezionato in blister di Al/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 2 anni per PIOGLITAZONE E METFORMINA EG senza alcuna condizione particolare prevista per la conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto PIOGLITAZONE E METFORMINA EG contiene principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Competact è autorizzato in Italia da oltre dieci anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

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

PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è indicato nel trattamento di seconda linea di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.

Dopo l’inizio della terapia con pioglitazone, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi per verificare l’adeguatezza della risposta al trattamento (ad esempio, la riduzione della emoglobina glicata, HbA1c). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, il trattamento con pioglitazone deve essere interrotto. Alla luce dei potenziali rischi di una terapia prolungata, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive, che i benefici del trattamento con pioglitazone siano mantenuti.

**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/home>

**Tossicologia**

La tossicologia di pioglitazone e metformina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di pioglitazone e metformina è ben conosciuta. Fatta eccezione per lo studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto PIOGLITAZONE E METFORMINA EG contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Competact 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 PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 15 mg/850 mg compresse rivestite con film e quelli del medicinale di riferimento Competact (Takeda Pharma) nello stesso dosaggio, forma farmaceutica e via di somministrazione, dopo assunzione di un pasto.

Gli studi sono caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo alla linea guida prodotto specifica EMA/CHMP/315234/2014/Rev.1†, e ai principi GCP.

La somministrazione a stomaco pieno delle formulazioni in studio è stata adeguatamente giustificata.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo (PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 15 mg/850 mg compresse **rivestite con film** versus Competact 15 mg/850 mg compresserivestite con film), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover, condotto su 39 volontari sani, con somministrazione a stomaco pieno. Dopo un digiuno di almeno 8 ore e dopo 30 minuti dalla somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie, il medicinale è stato somministrato con 200 ml di soluzione al 20% in glucosio.

Un soddisfacente periodo di wash-out di dieci 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 pioglitazone e metformina sono stati determinati mediante un metodo analitico LC MS/MS opportunamente convalidato.

Per pioglitazone e metformina sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-¥, tmax, t½, λz e % Residual area. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%) per pioglitazone e metformina.

Risultati

40 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 39 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 4 eventi avversi correlati al trattamento, tutti di lieve entità .

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pioglitazone** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 103.22 | (97.74 – 109.02) |
| **Cmax** | 105.46 | (98.38- 113.05) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Metformina** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 99.19 | (95.98 – 102.51) |
| **Cmax** | 99.63 | (96.05- 103.34) |

*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% per entrambi gli analiti, 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 PIOGLITAZONE E METFORMINA EG è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È 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 PIOGLITAZONE E METFORMINA EG.

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 PIOGLITAZONE E METFORMINA EG sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 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 PIOGLITAZONE E METFORMINA EG 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 PIOGLITAZONE E METFORMINA EG e il medicinale di riferimento Competact 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/home>).