

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**KEYMET**

(Metformina)

**Ditta I.B.N. SAVIO S.r.l.**

**Numero di AIC: 045357**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

KEYMET è un medicinale contenente il principio attivo Metformina ed è disponibile come:

compresse a rilascio prolungato contenenti 500 mg, 750 mg e 1000 mg di principio attivo.

KEYMET compresse a rilascio prolungato si usa per il trattamento del diabete di tipo 2, una malattia caratterizzata da alti livelli di glucosio nel sangue e dalla perdita di attività dell’insulina, che normalmente dovrebbe ridurli. In particolare, questo medicinale è utile per le persone che non possono assumere la metformina a rilascio immediato, a causa di gravi problemi allo stomaco e all’intestino (gastrointestinali) e per le persone in cui questi problemi riducono l’efficacia del medicinale.

Questo medicinale può essere utilizzato da solo (monoterapia) o in associazione ad altri medicinali, tra cui l’insulina, per il trattamento del diabete.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO KEYMET?**

KEYMET può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

All’inizio del trattamento, la dose raccomandata è di 1 compressa di KEYMET da 500 mg, 1 volta al giorno.

Dopo 10-15 giorni, in base ai livelli di glucosio nel sangue, il medico può decidere di modificare gradualmente la dose, per evitare problemi a livello dello stomaco e dell’intestino. La dose massima raccomandata è di 4 compresse di KEYMET da 500 mg, al giorno (che corrisponde ad una dose massima giornaliera di 2000 mg).

KEYMET può essere assunto in associazione all’insulina per un maggiore controllo dei livelli degli zuccheri nel sangue. La dose raccomandata di KEYMET è di 1 compressa da 500 mg, 1 volta al giorno. La dose di insulina invece deve essere stabilita dal medico in base ai livelli di glucosio nel sangue (glicemia).

Nei pazienti anziani e nei pazienti con problemi ai reni il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte con un po’ d’acqua con il pasto della sera.

**3) COME FUNZIONA KEYMET?**

KEYMET, il cui codice ATC è A10BA02 contiene il principio attivo Metformina che appartiene alla classe degli antidiabetici orali che regolano i livelli di glucosio nel sangue quando questi sono eccessivamente alti.

**4) COME È STATO STUDIATO KEYMET?**

Sono stati presentati riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia di KEYMET, quando assunto per il trattamento del diabete di tipo 2, per le persone che non possono assumere la metformina a rilascio immediato, a causa di gravi problemi allo stomaco e all’intestino (gastrointestinali) e per le persone in cui questi problemi riducono l’efficacia del medicinale, utilizzato da solo (monoterapia) o in associazione ad altri medicinali, tra cui l’insulina, per il trattamento del diabete.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI KEYMET?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con KEYMET sono nausea, vomito, diarrea, dolore all’addome, perdita dell’appetito. Questi effetti indesiderati si manifestano più frequentemente all’inizio della terapia e, in molti casi, si risolvono spontaneamente.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con KEYMET si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ KEYMET E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 9, 10, 11 e 12 Luglio 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di KEYMET 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 KEYMET.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A KEYMET**

Il **2 settembre 2019** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di KEYMET.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con KEYMET 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 13/11/2019.

**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 I.B.N. SAVIO S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale KEYMET il **2 settembre 2019**.

KEYMET può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. art. 10a direttiva 2001/83/EC (medicinale di impiego ben noto) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

KEYMET, il cui codice ATC è A10BA02, contiene il principio attivo Metformina.

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che riduce la glicemia basale e postprandiale.

Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

1. riduzione della produzione del glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi
2. nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'uso del glucosio periferico
3. e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT).

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo

dei lipidi. Questo fenomeno è stato dimostrato da studi clinici controllati a medio e lungo termine a dosi

terapeutiche: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi.

KEYMET è utilizzato per il trattamento del diabete mellito di Tipo 2 nei pazienti intolleranti a dosi efficaci di metformina a rilascio immediato per la comparsa di effetti collaterali gravi di tipo gastrointestinali e in pazienti nei quali l’insorgenza di tali effetti impedisca il raggiungimento della dose ottimale di metformina. KEYMET può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.

A supporto della richiesta di AIC di KEYMET sono stati forniti dati bibliografici; non sono stati condotti nuovi studi non clinici e clinici, approccio accettabile per un medicinale contenente un principio attivo per il quale è dimostrato un uso consolidato.

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.

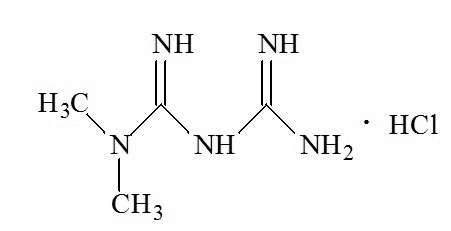
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto KEYMET contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati;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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO metformina cloridrato**

Nome chimico1,1-Dimethylbiguanide hydrochloride

Struttura:

[](https://www.google.it/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=&url=https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Formula-estrutural-do-cloridrato-de-metformina_fig1_307736037&psig=AOvVaw3ASZedfQ2rIPP9S8brPjZl&ust=1573308602348523)

Formula molecolare: C4H12ClN5

Peso molecolare: 165.6 g/mol

CAS: 1115-70-4

Aspetto: cristalli bianchi o quasi bianchi

Solubilità: molto solubile in acqua, poco solubile in etanolo al 96% e praticamente insolubile in acetone e cloruro di metilene.

Il principio attivo 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 periodo di retest è definito in 5 anni, quando confezionato in doppia busta di polietilene posta in una scatola di cartone.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

KEYMET è disponibile in compresse a rilascio prolungato contenenti 500 mg, 750 mg e 1000 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono:

500 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Ipromellosa 5cP, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Acqua depurata

750 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Magnesio stearato, Acqua depurata

1000 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Magnesio stearato, Acqua depurata

Per tutti gli eccipienti sono state proposte specifiche di controllo adeguate.

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 i diversi dosaggi del prodotti 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**

KEYMET è confezionato in blister in 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 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 KEYMET è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di KEYMET dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di metformina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di metformina.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

KEYMET è utilizzato per il trattamento del diabete mellito di Tipo 2 nei pazienti intolleranti a dosi efficaci di metformina a rilascio immediato per la comparsa di effetti collaterali gravi di tipo gastrointestinali e in pazienti nei quali l’insorgenza di tali effetti impedisca il raggiungimento della dose ottimale di metformina. KEYMET può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.

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

**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 metformina 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 KEYMET.

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 KEYMET sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di KEYMET 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 KEYMET 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>).