****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DOLKET**

Ketoprofene sale di lisina

40 mg soluzione orale

**Epifarma S.r.l.**

**Numero di AIC: 045227**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

DOLKET è un medicinale contenente il principio attivo Ketoprofene sale di lisina ed è disponibile come soluzione orale contenente 40 mg di principio attivo.

DOLKET è indicato è indicato negli adulti per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

DOLKET, è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Oki, già autorizzato in Italia.

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 DOLKET.

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

DOLKET è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

DOLKET deve essere preso a stomaco pieno.

DOLKET deve essere sempre utilizzato alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile necessario al controllo dei sintomi al fine di ridurre la comparsa degli effetti indesiderati.

La dose raccomandata negli adulti è di 1 flacone, una sola volta, o ripetuta 2-3 volte al giorno, nelle forme dolorose di maggiore intensità.

Nei pazienti anziani, e nei pazienti con problemi al fegato si devono utilizzare i dosaggi più bassi. DOLKET non deve essere assunto se il paziente ha gravi problemi epatici o ai reni.

DOLKET non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, nel terzo trimestre di gravidanza e durante allattamento.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di DOLKET sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**3) COME FUNZIONA DOLKET?**

DOLKET, il cui codice ATC è M01AE03, contiene il principio attivo ketoprofene appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (“FANS”), usati contro il dolore e l’infiammazione.

**4) COME È STATO STUDIATO DOLKET?**

Poiché DOLKET è un medicinale generico somministrato come soluzione orale non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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

Sulla base dei dati di letteratura sull’efficacia e la sicurezza del Ketoprofene in formulazione orale si ritiene che il Rapporto Beneficio/Rischio del medicinale è positivo. I più comuni effetti indesiderati riscontrati con DOLKET sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani. La frequenza e l'entità di tali effetti risultano ridotte assumendo il medicinale a stomaco pieno. Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con DOLKET si rimanda al foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

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

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 15,16,17 Gennaio 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di DOLKET 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 (Cbis).

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

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 DOLKET.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DOLKET**

Il **17/09/2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di <PAINKET>.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con DOLKET 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 04/12/2020.

****

**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 l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale DOLKET il **17/09/2020.**

DOLKET è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale DOLKET, è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

DOLKET, il cui codice ATC è M01AE03, contiene il principio attivo ketoprofene appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (“FANS”), usati contro il dolore e l’infiammazione.

DOLKET è indicato negli adulti per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

A supporto della domanda di autorizzazione del medicinale DOLKET soluzione orale non sono stati presentati studi di bioequivalenza con il medicinale di riferimento Oki. Essendo il medicinale formulato come soluzione acquosa per uso orale, contenendo la stessa sostanza attiva del medicinale di riferimento ed essendo le differenze quali-quantitative negli eccipienti con potenziale impatto sul transito gastrointestinale rispetto al medicinale di riferimento non ritenute tali da avere un impatto clinicamente rilevante, è considerata accettabile l’esenzione dagli studi in-vivo in linea con la linea guida sulla bioequivalenza.

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 DOLKET 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**

Ketoprofen **– sale di lisina**

2-(3-Benzoylphenyl) propionic acid DL-Lysine salt-

C.A.S Registry N0: 57469-78-0

Aspetto: Polvere cristallina bianca o quasi bianca

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore 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 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 controllate 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 costituito da una doppia busta di polietilene a bassa densità.

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 60 mesi quando conservato in doppia busta di polietilene a bassa densità chiuse all’interno di fusti in plastica.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

DOLKET è disponibile in flacone contenente una soluzione orale a base di 40 mg di Ketoprofene.

Gli eccipienti sono sorbitolo liquido non cristallizzabile, sodio idrogeno fosfato diidrato, sodio metile paraidrossibenzoato, saccarina sodica, aroma menta, aroma liquirizia, acqua purificata.

La qualità degli eccipienti utilizzati nelle formulazioni è assicurata da adeguate specifiche e metodi analitici di controllo. 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, informazioni 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**

DOLKET è disponibile in confezioni da 10 o 20 flaconi in polietilene tereftalato bianco, con tappo a vite in polietilene, da 7 ml.

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 30 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 DOLKET è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di DOLKET dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto DOLKETK contiene un principio attivo noto e di uso consolidato. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del principio attivo Ketoprofene sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

DOLKET è utilizzato negli adulti per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

**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>).

**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 DOLKET è ben conosciuto Essendo il medicinale formulato come soluzione acquosa per uso orale, contenendo la stessa sostanza attiva del medicinale di riferimento Oki ed essendo le differenze quali-quantitative negli eccipienti con potenziale impatto sul transito gastrointestinale rispetto al medicinale di riferimento non ritenute tali da avere un impatto clinicamente rilevante, è considerata accettabile l’esenzione dagli studi in-vivo in linea con la linea guida sulla bioequivalenza.

**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 DOLKET.

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 per DOLKET non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di DOLKET sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di DOLKET 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 DOLKET 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>).