****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA**

Ketoprofene sale di lisina

40 mg granulato

**Zentiva Italia S.r.l.**

**Numero di AIC: 044362**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di < **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** >i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È < KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA > E A COSA SERVE?**

< **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** > è un medicinale contenente il principio attivo Ketoprofene sale di lisina ed è disponibile come granulato in bustine contenenti ciascuna 40 mg di principio attivo.

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni per il trattamento del dolore acuto di grado lieve e moderato.

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 < **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** >.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO < KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA >?**

< **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** > è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** deve essere preso a stomaco pieno. **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** può essere posto direttamente sulla lingua, senza l’impiego di acqua in quanto si dissolve con la saliva.

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** 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 e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni è 1 bustina, 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. **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** Non deve essere assunto se il paziente ha gravi problemi epatici o ai reni.

KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 15 anni, nel terzo trimestre di gravidanza e durante allattamento.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di **KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**3) COME FUNZIONA <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA>?**

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA**, 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 < KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA >?**

Sono stati presentati numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia del <Ketoprofene>, quando assunto per il trattamento del dolore acuto di grado lieve e moderato.

.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA>?**

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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> si rimanda al foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**6) PERCHE’ <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 14, 15, 16 marzo 2018, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA>?**

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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA>.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA>**

Il 5 settembre 2018 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA>.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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 16/06/2020.

****

**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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> il 5 settembre 2018.

<KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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 KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA, è stata presentata ai sensi dell’art. 10a della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA**, 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.

**KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA** è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni per il trattamento del dolore acuto di grado lieve e moderato.

A supporto della richiesta di AIC di <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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 KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA 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**

<KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA > è disponibile in granulato in bustine contenenti 40 mg di Ketoprofene.

Gli eccipienti sono mannitolo, xilitolo, aroma lime, aroma limone, aroma frescofort, aspartame, talco, copolimero di metacrilato butilato basico, magnesio stearato, silice colloidale idrata, ipromellosa, acido stearico, povidone, sodio laurilsolfato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea ad eccezione dell’aroma Lemon Lime Frescofort Flavour per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili. Il magnesio stearato è di origine vegetale.

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**

<KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> è disponibile in confezioni da 12, 24 e 30 bustine in Carta/AL/PE.

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 senza nessuna condizione particolare di conservazione, successivamente esteso a 36 mesi a seguito di presentazione di ulteriori dati di stabilità mediante procedura di variazione all’AIC.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici relativi al principio attivo Ketoprofene.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA è utilizzato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni per il trattamento del dolore acuto di grado lieve e moderato.

**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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> è ben conosciuto e pertanto a supporto dell’AIC sono stati presentati dati di letteratura.

**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 < KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA >.

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 KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Reazioni allergiche al ketoprofene o ad altri farmaci che appartengono alla stessa classe farmacologica e/o agli eccipienti (reazioni di ipersensibilità al ketoprofene o altri anti-infiammatori non steroidei e/o eccipienti) * Reazioni cutanee gravi (dermatite esfoliativa, Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica). * Ulcerazione gastrica o intestinale con o senza sanguinamento o perforazione anche in caso di concomitante assunzione di altri medicinali (sanguinamento gastrointestinale, ulcere e perforazioni, anche nel caso di assunzione concomitante di salicilati ad alte dosi, corticosteroidi, anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e inibitori del reuptake della serotonina * Eventi avversi di tipo renale soprattutto in pazienti con storia di patologie renali (funzione renale alterata, soprattutto in pazienti con disfunzione renale) * Eventi avversi epatici (disordini della funzione epatica) * Anomalie congenite (aumentato rischio di aborto e malformazioni cardiache, tossicità cardiopolmonare e anomalie renali nel feto) * Peggioramento della funzione renale e/o ipertensione (pressione del sangue alta) e altri eventi cardiovascolari (compresi gli eventi trombotici). |
| Rischi importanti potenziali | * Riduzione della fertilità nelle donne. * Utilizzo off-label nei bambini con età inferiore a 15 anni. * Peggioramento della colite ulcerativa (ulcere e infiammazione del colon e malattia di Crohn (infiammazione, ispessimento e ulcerazione dell’intestino) |
| Informazioni mancanti | * Utilizzo durante l’allattamento |

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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 <KETOPROFENE SALE DI LISINA ZENTIVA ITALIA> 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>).