

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**KETOROLAC S.A.L.F.**

(Ketorolac trometamina)

**Ditta S.A.L.F. S.P.A. LABORATORIO FARMACOLOGICO**

**Numero di AIC: 045239**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di KETOROLAC S.A.L.F. i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È KETOROLAC S.A.L.F. E A COSA SERVE?**

KETOROLAC S.A.L.F. è un medicinale contenente il principio attivo ketorolac trometamina ed è disponibile come:

soluzione iniettabile contenenti il principio attivo alla concentrazione di 30 mg/ml.

KETOROLAC S.A.L.F. è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, TORADOL già autorizzato in Italia con una procedura nazionale. 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 TORADOL.

KETOROLAC S.A.L.F. si usa:

* nel trattamento a breve termine (massimo 2 giorni) del dolore acuto moderato e grave, dopo un intervento chirurgico (dolore post-operatorio), somministrato in un muscolo (per via intramuscolare) o attraverso una vena (per via endovenosa);
* a supporto di una terapia contro il dolore a base di derivati dell’oppio, nei casi di interventi chirurgici importanti (chirurgia maggiore) o di dolore molto intenso, somministrato per via endovenosa;
* nel trattamento del dolore dovuto alle coliche renali, al dosaggio di 30 mg/ml.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO KETOROLAC S.A.L.F.?**

KETOROLAC S.A.L.F. può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg, seguita da dosi di 10-30 mg somministrate ogni 4-6 ore, secondo necessità, fino ad un massimo di 90 mg al giorno, utilizzando la dose minima efficace. Per la dose iniziale di 10 mg, il medico le prescriverà un altro farmaco contenente Ketorolac con tale dosaggio.

La durata della terapia non deve superare i 2 giorni.

Nei pazienti anziani il dosaggio può essere più basso e non deve superare i 60 mg al giorno.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

**3) COME FUNZIONA KETOROLAC S.A.L.F.?**

KETOROLAC S.A.L.F., il cui codice ATC è M01AB15 contiene il principio attivo ketorolac trometamina che appartiene alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e agisce principalmente mediante l’inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE2 e PGF2alfa.

**4) COME È STATO STUDIATO KETOROLAC S.A.L.F.?**

Poiché KETOROLAC S.A.L.F. è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione iniettabile con la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI KETOROLAC S.A.L.F.?**

KETOROLAC S.A.L.F. è un medicinale generico ed è equivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ KETOROLAC S.A.L.F. E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 5, 6 e 7 Giugno 2019 (Verbale CTS n. 11), ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento TORADOL, i benefici di KETOROLAC S.A.L.F. 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 **A**.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI KETOROLAC S.A.L.F.?**

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 KETOROLAC S.A.L.F.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A KETOROLAC S.A.L.F.**

Il **28 settembre 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di KETOROLAC S.A.L.F..

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con KETOROLAC S.A.L.F. 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 02/12/2020***.***

**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 a S.A.L.F. S.P.ALABORATORIO FARMACOLOGICO l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale KETOROLAC S.A.L.F. il **28.09.2020.**

KETOROLAC S.A.L.F. può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

KETOROLAC S.A.L.F. è un medicinale contenente un principio attivo ketorolac trometamina noto e presente nel medicinale di riferimento Toradol autorizzato in Italia da più di 10 anni.

KETOROLAC S.A.L.F., il cui codice ATC è M01AB15, contiene il principio attivo ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

La sua attività si esplica principalmente mediante l’inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE2 e PGF2alfa.

KETOROLAC S.A.L.F. somministrato per via intramuscolare o endovenosa è indicato nel trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo.

Nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso Ketorolac S.A.L.F. endovenoso può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

Ketorolac S.A.L.F. 30 mg/ml soluzione iniettabile è inoltre indicato nel trattamento del dolore dovuto a coliche renali.

Poiché KETOROLAC S.A.L.F. contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento TORADOL è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché KETOROLAC S.A.L.F. è somministrato come soluzione iniettabile, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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 KETOROLAC S.A.L.F. 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.

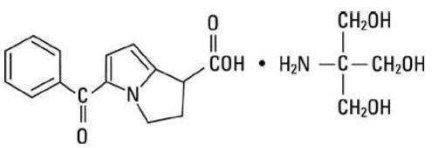
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO KETOROLAC TROMETAMINA**

Nome chimico2-Amino-2-(hydroxymethyl) propane-1,3-diol (1RS) -5-benzoyl-2,3-dihydro-1Hpyrrolizine-

1-carboxylate.

Struttura:



Formula molecolare:C19H24N2O6

Peso molecolare: 376.4 g/mol

CAS: [74103-07-4]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: facilmente solubile in acqua e in metanolo; leggermente solubile in etanolo (96%), praticamente insolubile in 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 (CEP).

Tutti gli aspetti di produzione e controllo, ad eccezione della stabilità, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio (una sacca di polietilene trasparente posta in una sacca di polietilene nero e conservata in fusto di HDPE). Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

KETOROLAC S.A.L.F. è disponibile in soluzione iniettabile contenente 30 mg/ml di ketorolac trometamina.

Gli eccipienti sono: etanolo (96%), sodio cloruro, acido cloridrico (regolatore del pH), idrossido di sodio (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

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

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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Toradol.

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 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**

KETOROLAC S.A.L.F. è confezionato in fiale di vetro di tipo I, color ambra da 1 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 2 anni con conservazione nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di KETOROLAC S.A.L.F. è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di KETOROLAC S.A.L.F. dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto KETOROLAC S.A.L.F. contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Toradol è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

KETOROLAC S.A.L.F. somministrato per via intramuscolare o endovenosa è indicato nel trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo.

Nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso Ketorolac S.A.L.F. endovenoso può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

Ketorolac S.A.L.F. 30 mg/ml soluzione iniettabile è inoltre indicato nel trattamento del dolore dovuto a coliche renali.

**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 Ketorolac trometamina 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 KETOROLAC S.A.L.F. è ben conosciuto; inoltre, per KETOROLAC S.A.L.F. è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto KETOROLAC S.A.L.F. è somministrato come soluzione iniettabile.

**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 KETOROLAC S.A.L.F.

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 KETOROLAC S.A.L.F. sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di KETOROLAC S.A.L.F. 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 KETOROLAC S.A.L.F. 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>).