

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RELUVIZ**

(Ketotifene Idrogeno Fumarato)

**GENETIC S.p.A.**

**Numero di AIC: 048203**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

RELUVIZ è un medicinale contenente il principio attivo ketotifene idrogeno fumarato ed è disponibile come:

collirio, soluzione contenente il principio attivo ketotifene alla concentrazione di 0,25 mg/ml.

RELUVIZ è un “medicinale ibrido”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Zaditen, già autorizzato in Italia.

RELUVIZ si usa per il trattamento dei sintomi della congiuntivite allergica stagionale.

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

RELUVIZ è un medicinale non soggetto a prescrizione medica.

La dose raccomandata giornaliera negli adulti, negli anziani e nei bambini oltre i 3 anni di età è di una goccia nell’occhio interessato due volte al giorno (mattina e sera).

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini di età uguale o inferiore ai 3 anni per la mancanza di dati clinici.

**3) COME FUNZIONA RELUVIZ?**

RELUVIZ, il cui codice ATC è S01GX08 contiene il principio attivo ketotifene idrogeno fumarato che è una sostanza antiallergica.

**4) COME È STATO STUDIATO RELUVIZ?**

Poiché RELUVIZ ha le stesse proprietà chimico-fisiche del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

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

RELUVIZ è un medicinale ibrido, analogo al medicinale di riferimento Zaditen, pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

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

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

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 5, 6, 7 e 13 Maggio 2021, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zaditen, i benefici di RELUVIZ 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 (C).

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

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 RELUVIZ.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A RELUVIZ**

Il **12 luglio 2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di RELUVIZ.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con RELUVIZ 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 25/11/2021.

**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 Genetic S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale RELUVIZ il 12 luglio 2021.

RELUVIZ è un medicinale non soggetto a prescrizione medica.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

RELUVIZ è un medicinale contenente un principio attivo ketotifene idrogeno fumarato noto e presente nel medicinale di riferimento Zaditen autorizzato in Italia da più di 10 anni.

RELUVIZ, il cui codice ATC è S01GX08, contiene il principio attivo ketotifene idrogeno fumarato. Il ketotifene è un antagonista del recettore istaminico H1. Studi in vivo su animali e in vitro suggeriscono inoltre un'azione stabilizzante sulle mast-cellule e di inibizione sull'infiltrazione, l'attivazione e la degranulazione degli eosinofili.

RELUVIZ è utilizzato per il trattamento sintomatico della congiuntivite allergica stagionale.

Poiché RELUVIZ contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zaditen è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché RELUVIZ è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) e ha le stesse proprietà chimico-fisiche del medicinale di riferimento 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 RELUVIZ 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 ketotifene idrogeno fumarato**

Nome chimico

4-(1-Methylpiperidin-4-ylidene)-4,9-dihydro-10H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-one hydrogen (E)-butenedioate

Struttura:

******

Formula molecolare: C23H23NO5S

Peso molecolare: 425,5 g/mol

CAS: [34580-14-8]

Aspetto: polvere cristallina fine di colore bianco o giallo brunastro.

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, leggermente solubile in metanolo, praticamente insolubile in eptano.

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 (un sacchetto di polietilene in un sacchetto di lamina a tre strati, polietilene-alluminio-polipropilene, posto in un fusto in fibra). Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

RELUVIZ è disponibile come collirio, soluzione, in flacone multidose da 5 ml o in flaconi monodose da 0,5ml e contenente il principio attivo ketotifene alla concentrazione di 0,25 mg/ml.

Gli eccipienti sono per il collirio multidose: glicerolo, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili, benzalconio cloruro; per il collirio monodose: glicerolo, sodio idrossido, 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 Zaditen. 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**

RELUVIZ è confezionato in flacone contagocce in polietilene a bassa densità (LDPE) da 5 ml per il prodotto multidose e contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE), da 0,5 ml in bustina di alluminio da 5 contenitori per il prodotto monodose.

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 per il collirio multidose di 3 anni a confezionamento integro e 28 giorni dopo la prima apertura del flacone, senza nessuna condizione particolare di conservazione. Per il collirio monodose è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni a confezionamento integro e 28 giorni dopo prima apertura della bustina di alluminio, 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 RELUVIZ è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di RELUVIZ dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

RELUVIZ è utilizzato per il trattamento sintomatico della congiuntivite allergica stagionale.

**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 ketotifene idrogeno fumarato 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 RELUVIZ è ben conosciuto; inoltre, per RELUVIZ è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto RELUVIZ è somministrato come collirio, soluzione, e ha le stesse proprietà chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**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 RELUVIZ.

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**

Il rapporto beneficio/rischio di RELUVIZ 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 RELUVIZ 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>).