

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 306/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5 Data : 18/11/2024

**NOLOK**

5 mg/ml collirio, sospensione

e

5 mg/ml collirio, sospensione in contenitore monodose

**ALFA INTES Industria Terapeutica Splendore S.r.l.**

**Numero di AIC: 049102**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per NOLOK.

In esso viene spiegato come NOLOK è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare NOLOK.

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

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

NOLOK è un medicinale contenente il principio attivo Loteprednololo Etabonato ed è disponibile come collirio, sospensione e come collirio, sospensione in contenitore monodose contenente il principio attivo alla concentrazione di 5 mg/ml*.*

NOLOK è un “medicinale generico ibrido”.

Esso contiene lo stesso principio attivo del riferimento LOTEMAX.

NOLOK si usa per il trattamento dell’infiammazione postoperatoria successiva alla chirurgia oculare.

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

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

La posologia abituale è di una a due gocce 4 volte al giorno nell’occhio interessato, iniziando 24 ore dopo l’intervento chirurgico e continuando per tutto il periodo postoperatorio.

La durata del trattamento non deve superare le 2 settimane.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Il flacone deve essere agitato bene prima dell’uso.

Il flacone multidose da 5 ml deve essere richiuso immediatamente dopo l’uso.

La soluzione nel contenitore monodose deve essere usata immediatamente dopo l’apertura per la somministrazione nell’occhio(i) da trattare. Da utilizzare solo per una singola somministrazione: poiché la sterilità non può essere mantenuta dopo che il singolo contenitore monodose è stato aperto, la soluzione non utilizzata deve essere immediatamente eliminata dopo somministrazione.

**3) COME FUNZIONA NOLOK?**

NOLOK, il cui codice ATC è S01BA14 contiene il principio attivo Loteprednololo Etabonato.

Il Loteprednololo Etabonato costituisce una nuova classe di corticosteroidi caratterizzati da una potente azione antinfiammatoria, studiata per essere attiva nella zona di instillazione.

**4) COME È STATO STUDIATO NOLOK ?**

NOLOK è un “medicinale ibrido” ed è considerato terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento LOTEMAX, quindi con lo stesso rapporto rischio/beneficio.

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

NOLOK è un medicinale ibrido ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

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

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento LOTEMAX, i benefici di NOLOK sono superiori ai rischi individuati. AIFA 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 NOLOK?**

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 NOLOK.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A NOLOK**

Il 17 novembre 2023 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di NOLOK.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con NOLOK si può leggere il foglio illustrativo ([https://medicinali.aifa.gov.it](https://medicinali.aifa.gov.it/)) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 06/08/2025.

**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 ALFA INTES Industria Terapeutica Splendore S.r.l., l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale NOLOK in data 17 novembre 2023.

NOLOK può essere ottenuto solo su prescrizione medica ripetibile.

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

NOLOK è un medicinale contenente un principio attivo, Loteprednololo Etabonato, noto e presente nel medicinale di riferimento LOTEMAX autorizzato in Italia da più di 8 anni.

NOLOK, il cui codice ATC è S01BA14, contiene il principio attivo Loteprednololo Etabonato.

Il Loteprednololo Etabonato costituisce una nuova classe di corticosteroidi caratterizzati da una potente azione antinfiammatoria, studiata per essere attiva nella zona di instillazione.

Questa azione antinfiammatoria è simile a quella del più potente steroide utilizzato in oftalmologia, ma con una Pressione Intraoculare meno elevata. Gli studi su animali hanno mostrato che il Loteprednololo ha un’affinità a legare i recettori steroidei di 4,3 volte superiore rispetto al desametasone.

NOLOK è utilizzato per il trattamento dell’infiammazione postoperatoria successiva alla chirurgia oculare.

NOLOK è un “medicinale generico ibrido” ed è considerato terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento LOTEMAX, quindi con lo stesso rapporto rischio/ beneficio.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

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 un’adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto NOLOK 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 LOTEPREDNOLOLO ETABONATO**

Denominazione chimica: 17-ethoxycarbonyloxy-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16- octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-carboxylic acid chloromethyl ester.

Struttura:



Formula molecolare: C24H31ClO7

Peso molecolare: 466,96 g/mol

CAS: 82034-46-6

Aspetto: polvere cristallina di colore da bianco a bianco crema.

Solubilità: la solubilità della sostanza a 25°C è di 0,0005 mg/ml in acqua e di 0,037 mg/ml in una soluzione di proprilen glicole al 50% in acqua.

Il principio attivo è micronizzato.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo micronizzato 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 lattine di alluminio anodizzate sterilizzate, da 2,5 o 6,25 litri, chiuse con tappi in gomma butilica e sigillate con anelli metallici autofissanti. Le lattine di alluminio sono inserite all’interno di buste di polietilene a bassa densità sterilizzate.

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 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

NOLOK 5mg/ml collirio, sospensione è disponibile in flacone multidose da 5ml e in contenitore monodose da 0,30ml.

Gli eccipienti sono:

*Per il flacone da 5 ml*

Edetato Disodico, Glicerolo, Povidone, Acqua Depurata, Tiloxapol, Sodio idrossido (regolatore del pH), Benzalconio Cloruro.

*Per il contenitore monodose da 0,30 ml*

Edetato Disodico, Glicerolo, Povidone, Acqua Depurata, Tiloxapol, Sodio idrossido (regolatore del pH).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di Tiloxapol per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili conformi alla monografia della Farmacopea Americana – USP.

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 LOTEMAX. 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**

NOLOK è confezionato in flacone da 5 ml di polietilene a bassa densità bianco con un contagocce bianco ed un tappo di polipropilene bianco e in confezione contenente 30 contenitori monodose in polietilene a bassa densità da 0,30 ml, ripartiti in buste di 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 per il medicinale nelle confezioni integre un periodo di validità di 24 mesi. Il medicinale non deve essere conservato a temperatura superiore ai 25°C e non deve essere congelato.

Il flacone multidose da 5 ml deve essere conservato in posizione verticale, il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 28 giorni.

I contenitori monodose devono essere utilizzati entro 10 giorni dalla prima apertura della busta in alluminio. Dopo l’apertura del contenitore monodose il medicinale deve essere utilizzato immediatamente ed il residuo deve essere eliminato anche se solo parzialmente utilizzato.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di NOLOK è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico NOLOK è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

1. **ASPETTI CLINICI**

NOLOK è utilizzato per il trattamento di stati infiammatori del segmento anteriore dell’occhio, non causati da infezione.

**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/home).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di NOLOK è ben conosciuta. NOLOK contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento LOTEMAX autorizzato in Italia da più di 8 anni. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

Sulla base di quanto previsto dalla CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\* per il medicinale in domanda è stato applicato il **biowaver**, in quanto trattasi di collirio, sospensione, contenente la stessa concentrazione della stessa sostanza attiva del medicinale di riferimento. Sono stati effettuati studi comparabilità in-vitro rispetto al riferimento.

**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 NOLOK è ben conosciuto.

NOLOK è un “medicinale generico ibrido” ad azione locale ed è considerato essere terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento LOTEMAX, quindi con lo stesso rapporto rischio/ beneficio.

**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 NOLOK.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per NOLOK si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di NOLOK sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di NOLOK 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 NOLOK è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di NOLOK è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (([https://medicinali.aifa.gov.it](https://medicinali.aifa.gov.it/)).