

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**KETOLIS**

(ketoprofene sale di lisina)

**Alfa Wassermann**

**Numero di AIC: 044266**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Ketolis è un medicinale contenente il principio attivo ketoprofene sale di lisina ed è disponibile in polvere per soluzione orale confezionata in bustine contenenti 40 mg di principio attivo.

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

Ketolis si usa per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari alle ossa e alle articolazioni.

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

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

La dose raccomandata è di una bustina da una a tre volte al giorno.

I pazienti con gravi problemi ai reni e al fegato on devono assumerne questo medicinale

Questo medicinale non è adatto a bambini di età inferiore a 15 anni, per mancanza di dati sulla sicurezze ed efficacia in questa fascia di età.

Il contenuto di una bustina deve essere sciolta in mezzo bicchiere di acqua; dopo mescolamento la soluzione deve essere assunto immediatamente. È preferibile assumere il prodotto a stomaco pieno.

**3) COME FUNZIONA Ketolis?**

Ketolis, il cui codice ATC è M01AE03, contiene il principio attivo ketoprofene sale di lisina che appartiene alla classe dei medicinali analgesico-antiinfiammatori non steroidei che inibiscono, in modo reversibile, la sintesi a livello periferico delle prostaglandine, sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue.

**4) COME È STATO STUDIATO Ketolis?**

Poiché Ketolis è un medicinale generico ed è somministrato in forma di soluzione orale, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Ketolis?**

Ketolis 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) PERCHÈ Ketolis È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 12-14 settembre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Oki, i benefici di Ketolis 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-bis).

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

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 Ketolis.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Ketolis**

Il 20 dicembre 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Ketolis.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Ketolis, 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 16.11.2016

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITÀ**
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 Wassermann l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Ketolis il 20 dicembre 2016.

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

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/CE e s.m.i.

Ketolis è un medicinale generico contenente il principio attivo ketoprofene sale di lisina, presente nel medicinale di riferimento Oki, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Ketolis, il cui codice ATC è M01AE03, contiene il principio attivo ketoprofene sale di lisina, che fa parte della categoria farmaco-terapeutica dei farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei–derivati dell’acido propionico. È una sostanza ad attività antinfiammatoria ed antidolorifica.

Il ketoprofene agisce riducendo la sintesi delle prostaglandine mediante l’inibizione dell'enzima ciclo- ossigenasi. Questo determina un marcato effetto analgesico, correlato sia con il suo effetto antinfiammatorio sia con un effetto centrale.

Ketolis si usa 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.

Poiché Ketolis contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Oki è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Ketolis è somministrato come soluzione orale, 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 regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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.

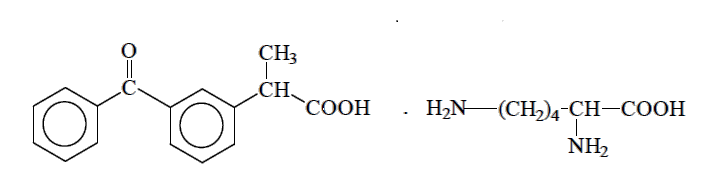
Il titolare della AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Ketolis un contiene principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITÀ**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO ketoprofene sale di lisina**

Nome chimico: (RS)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid (D,L)-lysine salt

Struttura:



Formula molecolare: C16H14O3.C6H14N2O2

Peso molecolare: 400.49 g/mol

CAS: [57469-78-0]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua. Insolubile in acetone ed etanolo.

Polimorfismo: ketoprofene non mostra polimorfismo.

Il principio attivo ketoprofene sale di lisina non è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo 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 degli 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.

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.

Ketoprofene sale di lisina è confezionato in doppia sacca di polietilene contenuta in fusto di fibra sintetica.

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 2 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Ketolis è disponibile in polvere per soluzione orale confezionata in bustine contenenti 40 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono: sorbitolo, povidone, silice colloidale anidra, sodio cloruro, saccarina sodica, ammonio glicirizzato, aroma menta.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma menta, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale equivalente al medicinale di riferimento Oki, autorizzato in Italia.

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

Ketolis è confezionato in bustine di carta/alluminio e polietilene. 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 1 anno senza precauzioni particolari per la conservazione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Ketolis si usa 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>).

**Tossicologia**

La tossicologia di ketoprofene sale di lisina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ketoprofene sale di lisina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Ketolis contiene un principio attivo noto già usato come antidolorifico ed antinfiammatorio, presente nel medicinale di riferimento Oki, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**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 Ketolis è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Ketolis è somministrato come soluzione orale.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/CE e 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 Ketolis.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Reazioni allergiche al principio attivo e/o agli eccipienti.  Aumento di rischio di ulcerazione gastrointestinale e sanguinamento in concomitanza con corticosteroidi orali, anticoagulanti, antiaggreganti.  Gravi reazioni cutanee (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica).  Aumento di rischio di aborto e malformazione cardiaca e, per il feto, di tossicità cardiopolmonare e di disfunzione renale.  La somministrazione di ketoprofene aumenta il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione. |
| Rischi importanti potenziali | Aumento del rischio degli eventi cardiovascolari (eventi trombotici) associati a insuffcienza epatica.  Uso off-label nella popolazione pediatrica. |
| Informazioni mancanti | Rischio durante l’allattamento. |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre alle misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

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

Il rapporto beneficio/rischio di Ketolis è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello QRD e sottoposto al test di leggibilità condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/CE e s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Ketolis 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>).