****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DOLZAN**

(ibuprofene, compresse rivestite con film, 400 mg)

**Laboratori Alter s.r.l.**

**Numero di AIC: 051308**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per DOLZAN. ). In esso viene spiegato come DOLZAN è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare DOLZAN è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare DOLZAN.

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

**1) COS’È DOLZAN E A COSA SERVE?**

DOLZAN è un medicinale contenente il principio attivo ibuprofene ed è disponibile come compresse rivestite con film contenenti 400 mg di principio attivo.

DOLZAN è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, BRUFEN autorizzato in Italia da almeno 8 anni. DOLZAN può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento. Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ([<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci) ) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di BRUFEN.

DOLZAN è utilizzato per:

* trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e/o della febbre
* trattamento sintomatico del dolore e infiammazione nelle malattie artritiche (ad es. artrite reumatoide), condizioni artritiche degenerative (ad es. osteoartrite) e nel gonfiore doloroso e infiammazione in seguito a lesioni del tessuto molle.

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

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

La dose iniziale per il trattamento del dolore e/o della febbre, negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età (≥ 40 kg di peso corporeo), deve essere 400 mg di ibuprofene. Se necessario, possono essere assunte dosi aggiuntive di ibuprofene 400 mg. Il rispettivo intervallo di dosaggio deve essere scelto in base ai sintomi osservati e alla dose massima giornaliera raccomandata. Non deve essere inferiore a 6 ore. Non deve essere superata una dose totale di 1200 mg di ibuprofene in un periodo di 24 ore.

La dose raccomandata per il trattamento delle malattie reumatiche negli adulti è 1200 - 1800 mg al giorno in dosi divise. In condizioni acute o gravi, può essere utile aumentare la dose fino a quando la fase acuta sia tenuta sotto controllo, a patto che la dose totale giornaliera non superi 2400 mg in dosi separate.

La dose raccomandata per il trattamento delle malattie reumatiche negli adolescenti da 15 a 17 anni di età deve essere modificata in base al peso: 20-40 mg/kg al giorno (massimo 2400 mg al giorno) in 3-4 dosi separate.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini con meno di 12 anni di età e negli adolescenti con peso inferiore a 40 kg.

La linea di frattura, presente sulla compressa da 400 mg, non è intesa per dividere la compressa.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un bicchiere d’acqua.

Ai pazienti con uno stomaco sensibile si raccomanda di assumere DOLZAN insieme a del cibo.

**3) COME FUNZIONA DOLZAN?**

DOLZAN, il cui codice ATC è M01AE01 contiene ibuprofene appartenente ad un gruppo di medicinali chiamati FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei). i fans sono farmaci utilizzati per il trattamento del dolore o dell’infiammazione.

**4) COME È STATO STUDIATO DOLZAN?**

DOLZAN è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di DOLZAN è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di DOLZAN sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento BRUFEN. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

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

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

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, I benefici di DOLZAN sono superiori ai rischi individuati. L’AIFA ha inoltre definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cnn).

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

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 DOLZAN.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DOLZAN**

Il 14 luglio 2025 (GU Serie Generale n.173 del 28-07-2025) l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di IBUPROFENE VI.REL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

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

Questo riassunto è stato redatto in data 21/11/2025.

**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 LABORATORI ALTER S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale DOLZAN il 14 luglio 2025 (GU Serie Generale n.173 del 28-07-2025).

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

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

DOLZAN è un medicinale contenente un principio attivo ibuprofene noto e presente nel medicinale di riferimento BRUFEN, autorizzato in Italia da più di 8 anni.

DOLZAN, il cui codice ATC è M01AE01, contiene il principio attivo ibuprofene. Ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) che nei modelli convenzionali di infiammazione nella sperimentazione animale ha dimostrato di essere efficace attraverso l'inibizione della sintesi della prostaglandina. Nell'uomo, ibuprofene riduce il dolore e gonfiore correlato all'infiammazione e la febbre. Inoltre, ibuprofene inibisce in modo reversibile l'aggregazione piastrinica indotta da ADP e collagene.

DOLZAN è utilizzato per:

- Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e/o antipiretico.

- Trattamento sintomatico del dolore e infiammazione nelle malattie artritiche (ad es. artrite reumatoide), condizioni artritiche degenerative (ad es. osteoartrite) e nel gonfiore doloroso e infiammazione in seguito a lesioni del tessuto molle.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test DOLZAN e quelli del medicinale di riferimento BRUFEN, autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP)>.

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 una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto DOLZAN 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 IBUPROFENE**

Nome chimico(RS)-2-(4-isobutylphenyl) propionic acid

Struttura:

**

Formula molecolare: C13H18O2

Peso molecolare: 206.3 g/mol

CAS: [15687-27-1]

Aspetto: Polvere bianca cristallina o cristalli incolori

Solubilità: Praticamente insolubile in acqua, facilmente solubile in acetone, metanolo e cloruro di metilene. Si scioglie in idrossido diluito e carbonato alcalino.

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 ai due produttori il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito per il principio attivo ibuprofene di un produttore in 5 anni, quando confezionato in sacchi doppi di polietilene, posti in un tamburo di polietilene o in un tamburo di fibra o in una scatola di cartone o in un contenitore flessibile di bulk intermedio.

Il periodo di retest è definito per il principio attivo ibuprofene dell’altro produttore in 4 anni, quando confezionato in fusti di fibra con rivestimento in polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

DOLZAN è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 400 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, ipromellosa, lattosio monidrato, amido di mais pregelatinizzato, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

Film di rivestimento: ipromellosa, biossido di titanio (E-171), talco, propilenglicole (E 1520).

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

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 BRUFEN. 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 per i diversi dosaggi del 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**

DOLZAN è confezionato in blister di Al/PVC/PVDC.

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 5 anni con conservazione a temperatura non superiore a 30°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

1. **ASPETTI CLINICI**

DOLZAN è utilizzato per:

- Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e/o antipiretico

- Trattamento sintomatico del dolore e infiammazione nelle malattie artritiche (ad es. artrite reumatoide), condizioni artritiche degenerative (ad es. osteoartrite) e nel gonfiore doloroso e infiammazione in seguito a lesioni del tessuto molle.

**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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).

**Tossicologia**

La tossicologia di ibuprofene è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ibuprofene è ben conosciuta. DOLZAN contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Brufen autorizzato in Italia da più di 8 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di DOLZAN 600 mg compresse rivestite con film e quelli del medicinale di riferimento Brufen 600 mg compresse rivestite con film.

Lo studio è caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 600 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, 2 sequenze, 2 trattamenti, crossover, condotto su 24 volontari sani con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di ibuprofene sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per ibuprofene sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: AUC0‐∞, AUC0‐t, AUC % Extrapol, Cmax, Tmax, t1/2, MRT, Vd e Cl. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80% - 125%) e se i valori di Tmax (mediana e range) tra test e reference sono comparabili, in accordo a quanto previsto dalle linee guida in materia.

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio. Tutti i soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 13 eventi avversi, di cui solo 2 correlati al trattamento .Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ibuprofene** | | | |
| **Parametro** | **Test**  **(Ibuprofene 600 mg)** | **Reference**  **(Brufen 600 mg)** | **GMR (Geometric Means ratio) 90% Intervalli di confidenza** |
| **AUC0-t** (h\*μg/mL) | 152,36 | 153,96 | 98,96 (95,09 – 102,99) |
| **Cmax** (μg/mL) | 42,18 | 41,60 | 101,39 (95.39 – 107,77) |
| **Tmax** (h)\* | 1.50 (0.75 – 5.00) | 1.75 (0.50 – 3.50) |  |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza di AUC0-t e Cmax cadono nel range di accettabilità (80% - 125 %), ed i valori di Tmax (mediana e range) tra test e reference sono comparabili, in accordo con le linee guida in materia.

I risultati dello studio di bioequivalenza, condotto con il dosaggio da 600 mg, possono essere utilizzati per estrapolare quelli del dosaggio da 400 mg, in quanto sono stati soddisfatti i requisiti per la concessione del waiver di cui al paragrafo 4.1.6 della linea guida Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/98 rev.1/Corr\*\*

**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 DOLZAN è ben conosciuto.

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

È 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 DOLZAN.

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

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

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 (o sono) previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

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

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

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che DOLZAN e il medicinale di riferimento BRUFEN sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio 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 correnti linee guida italiane ed europee. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).