

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ACETAMOL**

(paracetamolo)

**ABIOGEN PHARMA**

**Numero di AIC: 023475**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Acetamol è un medicinale che contiene il principio attivo paracetamolo; è disponibile come

* granulato effervescente in bustine contenenti 300 mg di paracetamolo;
* compresse contenenti 500 mg di paracetamolo;
* sciroppo contenente il principio attivo alla concentrazione di 25 mg/ml;
* gocce orali contenenti il principio attivo alla concentrazione di 100 mg/ml;
* supposte contenenti 1000 mg, 500 mg, 250 mg o 125 mg di paracetamolo;
* compresse contenenti 1000 mg di paracetamolo; le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

Il presente Rapporto Pubblico di Valutazione prende in considerazione unicamente le compresse contenenti 1000 mg di paracetamolo, oggetto dell’ultima autorizzazione.

Acetamol 1000 mg compresse è indicato negli adultienegli adolescenti (età superiore a 12 anni) per il trattamento dei sintomi del dolore di intensità lieve o moderata.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO** **Acetamol?**

Acetamol 1000 mg compresse è un medicinale può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata negli adulti è di 500-1000 mg di paracetamolo (mezza oppure una compressa) ogni 4-6 ore. Non deve intercorrere mai un intervallo inferiore a 4 ore tra una somministrazione e l'altra. Non vanno mai assunte due compresse insieme; non si devono superare i 3 g (3 compresse) nelle 24 ore.

La dose raccomandata negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) è di 500 mg (pari a mezza compressa) ogni 4-6 ore.

Acetamol 1000 mg compresse non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

**3) COME FUNZIONA Acetamol?**

Acetamol, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo che possiede un’azione analgesica ed antipiretica. L’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la sintesi delle prostaglandine a livello del sistema nervoso centrale: le prostaglandine sono sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue. L’azione antipiretica si esplica sui centri termoregolatori presenti nel cervello in una zona detta ipotalamo: l’azione si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso la vasodilatazione.

**4) COME È STATO STUDIATO Acetamol?**

Sono stati presentati numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia del la sicurezza e l’efficacia del paracetamolo nel trattamento del dolore.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Acetamol?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con il paracetamolo sono disturbi allo stomaco e all’intestino, vertigini, reazioni allergiche di vario tipo e gravità, riduzione delle cellule del sangue, problemi al fegato o ai reni.

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

**6) PERCHÉ Acetamol È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 maggio 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Acetamol 1000 mg compresse 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Acetamol.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Acetamol**

Il 29 agosto 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Acetamol 1000 mg compresse.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Acetamol 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 14.07.2017.

**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 Abiogen Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Acetamol 1000 mg compresse il 29 agosto 2017.

Acetamol 1000 mg compresse è un medicinale che può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Acetamol, il cui codice ATC è N02BE01 è un medicinale che contiene il principio attivo paracetamolo che possiede azione analgesica ed antipiretica: l’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la biosintesi delle prostaglandine a livello del SNC, elevando la soglia del dolore; l’azione antipiretica si esplica sui centri ipotalamici termoregolatori, azione che si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso vasodilatazione.

Acetamol è indicato nel trattamento del dolore di grado lieve e moderato.

A supporto della richiesta di AIC di Acetamol sono stati forniti dati bibliografici di studi clinici pubblicati in letteratura da oltre 10 anni; non sono stati condotti nuovi studi non clinici e clinici, approccio accettabile per un medicinale contenente un principio attivo per il quale è dimostrato un uso consolidato.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie 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 Acetamol contiene un principio attivo noto; 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**

**II.1.2 Paracetamolo**

Nome chimico: *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.2 g/mol

# CAS: [103-90-2]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: poco solubile in acqua, liberamente solubile in alcool, molto poco in cloruro di metilene

Il principio attivo paracetamolo è presente in Farmacopea Europea. Il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore proposto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dai certificati di conformità alla Farmacopea Europea.

Per il produttore è stato approvato un periodo di retest di 5 anni e il confezionamento primario è costituito da una busta di polietilene, contenuto all’interno di un apposito contenitore.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Acetamolè disponibile come:

* granulato effervescente contenente 300 mg di paracetamolo ed i seguenti eccipienti: acido citrico, sodio bicarbonato, zucchero compressibile;
* compresse contenenti 500 mg di paracetamolo ed i seguenti eccipienti: amido di patata, polivinilpirrolidone, magnesio stearato;
* sciroppo contenente il principio attivo alla concentrazione di 25 mg/ml ed i seguenti eccipienti: macrogol 6000, glicerolo, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, saccarosio, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, aroma fragola panna, acqua depurata;
* gocce orali contenenti il principio attivo alla concentrazione di 100 mg/ml di paracetamolo ed i seguenti eccipienti: macrogol 300, glicerolo, dietilenglicole monoetiletere, sorbitolo, saccarina sodica, propil gallato, aroma arancia, aroma limone, acqua depurata.
* supposte contenenti 1000 mg, 500 mg, 250 mg o 125 mg di paracetamolo ed i seguenti eccipienti: gliceridi semisintetici, lecitina di soia.
* compresse contenenti 1000 mg di principio attivo e i seguenti eccipienti: amido di patata, polivinilpirrolidone, magnesio stearato.

in particolare per Acetamol 1000 mg compresse, 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**

Per Acetamol 1000 mg compresse sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Per Acetamol 1000 mg compresse 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**

Per Acetamol 1000 mg compresse 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 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**

Acetamol 1000 mg compresse è confezionato in blister di PVC/PVC/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 su Acetamol 1000 mg compresse 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 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 Acetamol 1000 mg compresse è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Acetamol 1000 mg compresse dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del paracetamolo sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di paracetamolo.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Acetamol 1000 mg compresse è indicato nel trattamento del dolore lieve e moderato. L’utilizzo del medicinale è indicato nei pazienti con età superiore a 12 anni.

**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>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo è ben conosciuta; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi.

**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 contenuto in Acetamol è ben conosciuto. Nell’overview clinica redatta da un esperto qualificato è stata fornita una approfondita rassegna dei dati bibliografici relativi alla sicurezza e all’efficacia del paracetamolo utilizzato da solo o in associazione ad altri medicinali.

**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 Acetamol.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Epatotossicità (pazienti con danni al fegato pre-esistenti, sindrome di Gilbert, alcolismo cronico, malnutrizione, disidratazione, adulti sottopeso)  Sovradosaggio (sia intenzionale che non intenzionale)  Interazione con anticoagulanti  Interazione con induttori enzimatici  Broncospasmo  Shock anafilattico |
| Rischi potenziali importanti | Uso eccessivo in caso di mal di testa  Uso in pazienti asmatici  Aumento dei livello di cloramfenicolo in seguito a somministrazione concomitante con il paracetamolo  Uso nei pazienti con funzionalità renale ridotta |
| Informazioni mancanti | Uso off-Label  Uso in bambini e adolescenti  Errori medici |

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 Acetamol sono state presentate sufficienti informazioni.

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

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano. Il foglio illustrativo di Acetamol non è stato sottoposto direttamente al test di leggibilità; è stato utilizzato come riferimento il foglio illustrativo del medicinale, il cui readibility Test è stato già valutato e approvato da AIFA, in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. La ditta ha presentato le differenze tra i due fogli illustrativi, che non si ritengono avere un impatto sulla comprensione del testo.

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

La qualità di Acetamol è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

La letteratura pubblicata supporta la sicurezza e l’efficacia del medicinale nelle indicazioni proposte.

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>).