

**Riassunto della relazione di Valutazione**

**PARACETAMOLO DOC**

(Paracetamolo)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 043659**

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

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

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

Paracetamolo DOC è un medicinale contenente il principio attivo paracetamolo ed è disponibile in compresse effervescenti contenenti 1000 mg di paracetamolo.

Paracetamolo DOC è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Efferalgan.

Paracetamolo DOC è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 15 anni per abbassare la febbre e dare sollievo dal dolore da lieve a moderato.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Paracetamolo DOC?**

Paracetamolo DOC può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Negli adulti negli adolescenti di età superiore a 15 anni la dose raccomandata è di 1 compressa ogni 4 ore, fino ad un massimo di 3 compresse al giorno (3 g di paracetamolo).

I bambini e gli adolescenti di età inferiore a 15 anni non devono assumere Paracetamolo DOC.

Nei pazienti con problemi ai reni e al fegato le dosi possono essere ridotte o allungato l’intervallo tra ciascuna somministrazione.

Nei pazienti con gravi problemi ai reni l’intervallo tra le dosi deve essere almeno di 8 ore.

La compressa effervescente deve essere sciolta in un bicchiere di acqua e la soluzione assunta immediatamente dopo la preparazione.

**3) COME FUNZIONA Paracetamolo DOC?**

Paracetamolo DOC, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo che possiede 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 ipotalamici termoregolatori, azione che si manifesta soltanto in caso di alterazioni febbrili, mediante aumento della dispersione di calore attraverso la vasodilatazione

**4) COME È STATO STUDIATO Paracetamolo DOC?**

Poiché Paracetamolo DOC un medicinale generico ed è assunto sottoforma di soluzione orale, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici

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

Paracetamolo DOC 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’ Paracetamolo DOC E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-14 luglio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Efferalgan, i benefici di Paracetamolo DOC 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 Paracetamolo DOC?**

Il richiedente 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 Paracetamolo DOC

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Paracetamolo DOC**

Il 28 settembre 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Paracetamolo DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Paracetamolo DOC 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 29/10/2015.

**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 DOC Generici s.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Paracetamolo DOC il 28 settembre 2015.

Paracetamolo DOC può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Paracetamolo DOC è un medicinale contenente un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Efferalgan, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Paracetamolo DOC, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo che ha proprietà analgesiche e antipiretiche.

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico che viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. L’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la biosintesi delle prostaglandine a livello del Sistema Nervoso Centrale, 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.

Paracetamolo DOC è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 15 anni per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre.

Poiché Paracetamolo DOC contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Efferalgan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; inoltre, poiché Paracetamolo DOC 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 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 Paracetamolo DOC contiene un principio attivo noto e 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: 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: leggermente solubile in acqua, solubile in alcool, poco solubile in cloruro di metilene.

Polimorfismo: paracetamolo non mostra polimorfismo.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento è costituito da buste di polietilene ad alta densità poste all’interno di un fusto in fibra; il periodo di re-test è stabilito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Paracetamolo DOC è disponibile in compresse effervescenti contenenti 1000 mg di paracetamolo.

La compressa è bianca, di forma rotonda, con linea di frattura.

Gli eccipienti sono i seguenti: acido citrico anidro, sodio bicarbonato, sorbitolo, povidone PK 30, sodio carbonato anidro, saccarina sodica, macrogol 6000, magnesio stearato.

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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Efferalgan.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e 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 del medicinale: 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**

Le compresse effervescenti sono confezionate in blister di alluminio/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 3 anni, senza nessuna speciale precauzione 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 Paracetamolo DOC è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Paracetamolo DOC dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Paracetamolo DOC è indicato nel trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato e della febbre negli adulti.

**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 del paracetamolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Paracetamolo DOC contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Efferalgan autorizzato in Italia da più di 10 anni. Inoltre, poiché Paracetamolo DOC è somministrato come soluzione orale è stata concessa l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di 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 Paracetamolo DOC e ben conosciuto.

**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 Paracetamolo DOC.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate 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 acido acetilsalicilico e cloramfenicolo in seguito a somministrazione concomitante con il paracetamolo  Uno 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 Paracetamolo DOC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Paracetamolo DOC 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 Paracetamolo DOC 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>).