

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

**PARACETAMOLO ZETA**

(paracetamolo)

**ZETA FARMACEUTICI S.P.A.**

**Numero di AIC: 031349**

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

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

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

PARACETAMOLO ZETA è un medicinale contenente il principio attivo paracetamolo ed è disponibile in compresse contenenti 500 mg di principio attivo, in soluzione orale alla concentrazione di 120 mg/5 ml (24 mg per ml di soluzione), in soluzione orale in bustine (mono dose) da 10 ml contenenti 240 mg di principio attivo e in gocce orali, soluzione alla concentrazione di 100 mg/ml.

PARACETAMOLO ZETA si usa per abbassare la febbre (antipiretico) in caso di influenza, malattie infettive caratterizzate dalla comparsa di vescicole e bolle sulla pelle come morbillo e rosolia (malattie esantematiche), disturbi del tratto respiratorio. Si usa per dare sollievo dal dolore (analgesico) in caso di mal di testa (cefalee), dolore ai nervi e ai muscoli (nevralgie, mialgie) e altre manifestazioni dolorose di media entità e di diversa origine.

PARACETAMOLO ZETA è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Tachipirina, già autorizzato in Italia.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO PARACETAMOLO ZETA?**

PARACETAMOLO ZETA può essere ottenuto senza obbligo di prescrizione da parte del medico (SOP).

L’uso di PARACETAMOLO ZETA 500 mg compresse è raccomandato negli adulti. La dose consigliata è di 1 compressa alla volta, da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno (3 g di paracetamolo). Nel caso di forti dolori e febbre alta, 2 compresse da 500 mg da ripetere se necessario dopo non meno di 4 ore.

L’uso di PARACETAMOLO ZETA 100 mg/ml gocce orali, soluzione è raccomandato nei neonati e nei bambini a partire da 3,2 kg ed inferiore a 12 kg.

L’uso di PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale è raccomandato nei bambini di peso corporeo superiore a 7,2 kg (approssimativamente di età superiore ai 5-6 mesi) e negli adolescenti.

L’uso di PARACETAMOLO ZETA 240 mg soluzione orale in bustine è raccomandato nei bambini e adolescenti di peso corporeo superiore a 32 kg (approssimativamente di età superiore ai 10 anni) e negli adulti.

La dose nei bambini viene calcolata in base al peso corporeo e non in base all’età, che è approssimativa ed indicata solo a titolo informativo nella tabella delle raccomandazioni posologiche. Quando l’età del bambino non corrisponde al peso indicato, si deve fare sempre riferimento al peso corporeo per la scelta della dose.

Per maggiori informazioni riguardo alle dosi raccomandate per PARACETAMOLO ZETA si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA PARACETAMOLO ZETA?**

PARACETAMOLO ZETA, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo. Il paracetamolo appartiene ad un gruppo di medicinali noti come analgesici e antipiretici, in quanto agiscono alleviando il dolore e l’infiammazione (azione analgesica e antinfiammatoria) e abbassando la temperatura corporea in caso di febbre (azione antipiretica).

**4) COME È STATO STUDIATO PARACETAMOLO ZETA?**

Poiché PARACETAMOLO ZETA è un medicinale generico, è stato sufficiente per PARACETAMOLO ZETA 500 mg compresse effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Tachipirina. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

Per PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale, 240 mg soluzione orale in bustine e 100 mg/ml gocce orali, soluzione, essendo formulati come soluzione acquosa somministrata per via orale, e contenendo la stessa sostanza attiva alla medesima concentrazione del medicinale di riferimento, nonché analoga composizione in termini di eccipienti con potenziale impatto sul transito gastrointestinale, è stata concessa l’esenzione dagli studi in-vivo in linea con la linea guida sulla bioequivalenza. L’equivalenza è stata dimostrata sulla base di studi di confronto delle proprietà chimico-fisiche e del profilo di impurezze del PARACETAMOLO ZETA e del medicinale di riferimento Tachipirina.

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

PARACETAMOLO ZETA è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ PARACETAMOLO ZETA E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Tachipirina, i benefici di PARACETAMOLO ZETA siano 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).

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

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 PARACETAMOLO ZETA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A PARACETAMOLO ZETA**

Tra il 2012 e il 2019 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di PARACETAMOLO ZETA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa per PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale, 240 mg soluzione orale in bustine e 100 mg/ml gocce orali, soluzione segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con PARACETAMOLO ZETA 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 22/11/2019.

**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 Zeta Farmaceutici S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale e 240 mg soluzione orale in bustine il 24/06/2019 e per PARACETAMOLO ZETA 100 mg/ml gocce orali, soluzione il **28/06/2019**.

PARACETAMOLO ZETA può essere ottenuto senza obbligo di prescrizione da parte del medico (SOP).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. per PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale e 100 mg/ml gocce orali, soluzione. Mentre per PARACETAMOLO ZETA 240 mg soluzione orale in bustine, considerato il diverso dosaggio e la diversa forma farmaceutica rispetto al medicinale di riferimento Tachipirina, la procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i..

PARACETAMOLO ZETA è un medicinale generico contenente il principio attivo paracetamolo, presente nel medicinale di riferimento Tachipirina, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Il medicinale PARACETAMOLO ZETA è utilizzato come antipiretico per il trattamento sintomatico di affezioni febbrili quali l’influenza, le malattie esantematiche, le affezioni acute del tratto respiratorio, ecc. e come analgesico per il trattamento di cefalee, nevralgie, mialgie ed altre manifestazioni dolorose di media entità, di varia origine.

Il paracetamolo appartiene alla categoria farmaco terapeutica degli analgesici ed antipiretici, anilidi, codice ATC: N02BE01.

L’effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad un’azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente mediata dal sistema oppioide e serotoninergico, oltre che da una azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello centrale. Inoltre, il paracetamolo possiede una spiccata attività antipiretica.

A supporto della domanda di autorizzazione del medicinale PARACETAMOLO ZETA non sono stati presentati studi di bioequivalenza con il medicinale di riferimento Tachipirina. Essendo il medicinale formulato come soluzione acquosa per uso orale, contenendo la stessa sostanza attiva e i medesimi eccipienti con potenziale impatto sul transito gastrointestinale alla medesima concentrazione del medicinale di riferimento, è considerata accettabile l’esenzione dagli studi in-vivo in linea con la linea guida sulla bioequivalenza. L’equivalenza è stata dimostrata sulla base di studi di confronto delle proprietà chimico-fisiche e del profilo di impurezze PARACETAMOLO ZETA e del medicinale di riferimento Tachipirina.

Poiché PARACETAMOLO ZETA contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Tachipirina è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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 per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto PARACETAMOLO ZETA 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**

INN: paracetamolo

Nome chimico: N-(4-idrossifenil)acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.2

Aspetto: polvere cristallina bianca

Solubilità: Moderatamente solubile in acqua, solubile in etanolo, leggermente solubile in etere ed in cloruro di metilene

Punto di fusione: 168-172 °C

Il principio attivo paracetamolo usato nella produzione del medicinale è conforme alla monografia di Farmacopea Europea (0049). Per la produzione di PARACETAMOLO ZETA è proposto un produttore di sostanza attiva che è titolare di un CEP rilasciato dal Direttorato Europeo della Qualità dei medicinali (EDQM). Tutti gli aspetti della produzione e del controllo della sostanza attiva sono coperti dal CEP.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

PARACETAMOLO ZETA è disponibile come gocce orali, soluzione alla concentrazione di 100 mg/ml, soluzione orale in flacone multi-dose alla concentrazione di 120 mg/ 5 ml, soluzione orale in bustine mono-dose da 10 ml contenenti 240 mg di paracetamolo.

PARACETAMOLO ZETA 100 mg/ml gocce orali, soluzione è confezionato in un flaconcino di vetro ambrato chiuso da una capsula in polipropilene provvista di contagocce in vetro trasparente e pompetta in polivinilcloruro, contenente 30 ml di soluzione.

PARACETAMOLO ZETA 120 mg/5 ml soluzione orale è confezionato in un flacone di vetro ambrato chiuso da un tappo a prova di bambino, contenente 120 ml di soluzione orale. Alla confezione sono annessi una siringa dosatrice ed un bicchierino dosatore.

PARACETAMOLO ZETA 240 mg soluzione orale in bustine è confezionato in bustine mono-dose multistrato costituite da un film di polietilene tereftalato, un foglio di alluminio e un film di polietilene.

Gli eccipienti utilizzati nelle formulazioni sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea fatta eccezione per l’aroma per cui sono proposte adeguate specifiche interne. E’ stata fornita una dichiarazione relativa all’assenza del rischio BSE/TSE. 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 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 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**

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per i componenti dei confezionamenti primari.

**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 per PARACETAMOLO ZETA.

La validità dopo la prima apertura del flacone della soluzione orale e del flaconcino delle gocce orali è di 12 mesi.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto PARACETAMOLO ZETA contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento PARACETAMOLO ZETA è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi clinici, in quanto PARACETAMOLO ZETA contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento PARACETAMOLO ZETA è autorizzato in Italia da oltre 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 PARACETAMOLO ZETA è 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 ZETA. Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Patologie epatobiliari  Prove di funzionalità epatica anormali  Interazione farmacologica con anticoagulanti  Interazione farmacologica con induttori enzimatici |
| Rischi potenziali importanti | Reazioni della cute gravi |
| 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.

**Conclusioni**

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

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

In accordo alla linea guida sulla bioequivalenza *‘Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence’*, non è richiesto uno studio di bioequivalenza perché PARACETAMOLO ZETA e il medicinale di riferimento Tachipirina sono entrambi disponibili come soluzione acquosa per uso orale e contengono la stessa sostanza attiva e i medesimi eccipienti con potenziale impatto sul transito gastrointestinale alla medesima concentrazione del medicinale di riferimento. L’equivalenza è considerata adeguatamente dimostrata sulla base di studi di confronto delle caratteristiche chimico-fisiche e del profilo di impurezze di PARACETAMOLO ZETA e del medicinale di riferimento Tachipirina. 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>).