

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TACHIPIRINA**

(Paracetamolo, 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola)

**Angelini Pharma Italia**

**Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco,**

**A.C.R.A.F. S.p.A.**

**Numero di AIC: 012745**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola. Esso spiega come TACHIPIRINA è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare TACHIPIRINA.

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

**1) CHE COS’È TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE E A COSA SERVE?**

TACHIPIRINA è un medicinale contenente il principio attivo paracetamolo.

Oggetto di questa Relazione Pubblica di Valutazione è la presentazione da 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola.

Il paracetamolo agisce riducendo la febbre (antipiretico) e alleviando il dolore (analgesico) Tachipirina sospensione è utilizzato negli adulti, adolescenti e nei bambini da 7,2 kg di peso (circa 5-6 mesi) per:

1. il trattamento sintomatico degli stati febbrili quali l’influenza, le malattie esantematiche (malattie infettive tipiche dei bambini e degli adolescenti), le malattie acute del tratto respiratorio, ecc.
2. dolori di varia origine e natura (mal di testa, nevralgie, dolori muscolari ed altre manifestazioni dolorose di media entità).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE?**

TACHIPIRINA è un medicinale non soggetto a prescrizione medica (SOP).

La dose di TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola che viene somministrata dipende dal peso e dall’età del paziente. Alla confezione sono annessi una siringa dosatrice con indicate tacche di livello corrispondenti a 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 4,5 ml e 5 ml e un bicchierino dosatore con indicate tacche di livello corrispondenti a 5,5 ml, 6 ml, 6,5 ml, 7,5 ml, 8,5 ml, 10 ml, 11 ml, 12,5 ml, 13,5 ml, 15,5 ml, 17,5 ml, 19 ml.

**3) COME FUNZIONA TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE?**

TACHIPIRINA, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo. 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.

**4) COME È STATO STUDIATO TACHIPIRINA120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE?**

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l’efficacia del paracetamolo quando assunto per il trattamento degli stati febbrili quali l’influenza, le malattie esantematiche (malattie infettive tipiche dei bambini e degli adolescenti), le malattie acute del tratto respiratorio e i dolori di varia origine e natura (mal di testa, nevralgie, dolori muscolari ed altre manifestazioni dolorose di media entità).

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE?**

TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola è un medicinale contenente un principio attivo già autorizzato per TACHIPIRINA, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli già studiati e valutati.

**6) PERCHE’ TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione Scientifica ed Economica (CSE), nella riunione del 22, 23 e 24 Aprile 2024, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di TACHIPIRINA sono superiori ai rischi individuati. La CSE 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 TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE?**

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 TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A TACHIPIRINA 120 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE**

Il **14 Ottobre 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di TACHIPIRINA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

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

Questo riassunto è stato redatto in data 03/12/2024.

**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 Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale TACHIPIRINA, nella presentazione da 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola il **14 Ottobre 2024**.

TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola è un medicinale non soggetto a prescrizione medica (SOP).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art.8(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (Dossier completo - principio attivo noto).

TACHIPIRINA è un medicinale contenente un principio attivo noto (paracetamolo).

TACHIPIRINA, il cui codice ATC è N02BE01, contiene il principio attivo paracetamolo. 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.

TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola 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 cefalee, nevralgie, mialgie ed altre manifestazioni dolorose di media entità, di varia origine.

Sono state effettuate diverse prove non cliniche e cliniche che hanno dimostrato l’efficacia del paracetamolo quando assunto per il trattamento degli stati febbrili quali l’influenza, le malattie esantematiche (malattie infettive tipiche dei bambini e degli adolescenti), le malattie acute del tratto respiratorio e i dolori di varia origine e natura (mal di testa, nevralgie, dolori muscolari ed altre manifestazioni dolorose di media entità).

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 documentazione relativa alla valutazione del rischio ambientale da cui si evince che l’immissione in commercio di TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola contenente paracetamolo nella formulazione proposta non comporta rischi per l’ambiente.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

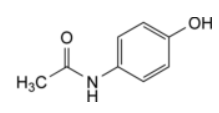
**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO**

INN: Paracetamol

Nome chimico:

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C8H9NO2

Peso molecolare: 151.2 g/mol

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, facilmente solubile in etanolo (96%), molto poco solubile in cloruro di metilene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – EDQM) ha rilasciato al produttore 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 in 5 anni mesi, quando confezionato in doppia busta in polietilene poste all’interno di buste in polietilene o in fusti di polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

TACHIPIRINA oggetto dell’ultima autorizzazione è disponibile come sospensione orale gusto fragola nel dosaggio di 120 mg/5 ml.

Gli eccipienti utilizzati nella formulazione sono sorbitolo, saccarosio, gomma xantana, disodioedetato (dididrato), metilparaidrossibenzoato, cellulosa microcristallina e caramellosa sodica, sodio citrato, cloruro di sodio, potassio sorbato, silice colloidale anidra, acido citrico monoidrato, aroma fragola, acqua depurata. Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea ad eccezione dell’eccipiente aroma fragola, per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

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.

**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.

**Contenitore**

TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola è confezionato in un flacone in polietilene tereftalato (PET) ambrato chiuso da una capsula in polipropilene con sottotappo in polietilene (PE) con adattatore in polietilene contenente 120 ml di sospensione. Alla confezione sono annessi una siringa dosatrice in LDPE con indicate tacche di livello corrispondenti alle capacità di 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 4,5 ml e 5 ml e un bicchierino-dose in polipropilene con indicate tacche di livello corrispondenti alle capacità di 5,5 ml, 6 ml, 6,5 ml, 7,5 ml, 8,5 ml, 10 ml, 11 ml, 12,5 ml, 13,5 ml, 15,5 ml, 17,5 ml, 19 ml.

Sono stati forniti 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 2 anni, con la precauzione di non conservare il medicinale ad una temperatura superiore ai 25°C. Dopo la prima apertura, il periodo di validità della sospensione è di un anno.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di TACHIPIRINA è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico TACHIPIRINA è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto TACHIPIRINA contiene un principio attivo noto. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del principio attivo paracetamolo sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici.

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

L’Applicant ha sottomesso un *Environmental Risk Assessment* in accordo alla linea guida EMEA/CHMP/SWP/4447/00 “*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*” (EMEA 2006), dimostrando che non sono previsti effetti nocivi per l’ambiente con l’uso del prodotto in domanda alla dose massima raccomandata di 120 ml/giorno.

1. **ASPETTI CLINICI**

TACHIPIRINA è indicato 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 cefalee, nevralgie, mialgie ed altre manifestazioni dolorose di media entità, di varia origine.

**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/).](https://medicinali.aifa.gov.it/it/%23/it/).)

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo è ben conosciuta. TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale contiene un principio attivo noto presente nel medicinale TACHIPIRINA. Fatta eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto TACHIPIRINA contiene un principio attivo noto, già autorizzato in Italia in altre formulazioni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da studi bibliografici e da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto vaniglia/caramello (Test) e quelli del medicinale di riferimento già autorizzato Tachipirina 120 mg/5 ml sciroppo (Reference).

Lo studio era 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.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 36 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 6 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 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di paracetamolo sono stati determinati mediante un metodo analitico opportunamente convalidato.

Per paracetamolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. 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%).

Risultati

36 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 36 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Paracetamolo** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 22.543 | 24.794 | 90.92 | 88.53-93.38 |
| **Cmax** | 7.247 | 8.567 | 84.59 | 76.78-93.19 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza.*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125% per AUC0-t in accordo con le linee guida correnti. Considerata la base legale della domanda di AIC e le giustificazioni fornite dall’applicant lo sforamento del parametro Cmax è stato considerato accettabile.

Per la formulazione in domanda l’Azienda ha presentato inoltre i risultati di uno studio di palatabilità condotto su 20 bambini volontari sani, di età compresa tra i 6 e 17 anni. Inoltre, a supporto della comparabilità della nuova formulazione gusto fragola con la formulazione autorizzata vaniglia/caramello. sono stati forniti i risultati dei profili di dissoluzione comparativi in vitro che hanno dimostrato la similarità delle due formulazioni.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento.

**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 TACHIPIRINA 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 TACHIPIRINA.

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 previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per TACHIPIRINA si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di TACHIPIRINA 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile in quanto line extension.

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

La qualità di TACHIPIRINA nella presentazione da 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola, è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di TACHIPIRINA, nella presentazione da 120 mg/5 ml sospensione orale gusto fragola, 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 vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA ([https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/).](https://medicinali.aifa.gov.it/it/%23/it/).)