

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LEVOCETIRIZINA PENSA**

Levocetirizina dicloridrato

**Pensa Pharma S.p.a.**

**Numero di AIC: 045170**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

LEVOCETIRIZINA PENSA è un medicinale contenente il principio attivo levocetirizina dicloridrato ed è disponibile come compresse rivestite con film contenenti 5 mg di principio attivo.

LEVOCETIRIZINA PENSA è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, XYZAL, già autorizzato in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento con la Germania come stato di riferimento (https://www.bfarm.de). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di XYZAL.

LEVOCETIRIZINA PENSA è un medicinale antiallergico.

Si usa per il trattamento dei segni della malattia (sintomi) associati a:

* infiammazione delle vie aeree nasali provocata da una allergia (rinite allergica, inclusa rinite allergica persistente);
* orticaria cronica (orticaria cronica idiopatica).

**2) COME È PRESCRITTO/USATO LEVOCETIRIZINA PENSA?**

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

La dose raccomandata giornaliera negli adulti e nei bambini di età superiore a 6 anni è di 5 mg, in singola somministrazione.

Nei pazienti anziani con problemi renali, il dosaggio deve essere più basso.

Per i bambini dai 6 ai 12 con problemi renali, le dosi devono essere ridotte ed adattate in funzione del peso e della funzionalità renale.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini dai 2 ai 6 anni perché non in grado di deglutire la compressa, pertanto per questa fascia di età si raccomanda l’uso di formulazioni pediatriche di levocetirizina.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica sotto i 2 anni in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua o altra bevanda, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA LEVOCETIRIZINA PENSA?**

LEVOCETIRIZINA PENSA, il cui codice ATC è R06A E09 contiene il principio attivo levocetirizina dicloridrato che appartiene alla classe degli antistaminici per uso sistemico e agisce contrastando l’azione dell’istamina, uno dei principali responsabili delle manifestazioni allergiche.

**4) COME È STATO STUDIATO LEVOCETIRIZINA PENSA?**

Poiché LEVOCETIRIZINA PENSA è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento XYZAL. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI LEVOCETIRIZINA VI.REL.?**

LEVOCETIRIZINA PENSA 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’ LEVOCETIRIZINA VI.REL È STATO APPROVATO?**

Il medicinale è stato approvato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 14-16 Ottobre 2019, con denominazione LEVOCETIRIZINA VI.REL in quanto il Titolare A.I.C era VI.Rel Pharma S.r.l.

Successivamente, con Determinazione AAM/PPA n. 434/2020 del 29 luglio 2020 (Pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.199 del 10 Agosto 2020) è stato approvato il cambio di Titolare A.I.C alla società Pensa Pharma S.p.a.

Conseguentemente la denominazione del medicinale è stata modificata a LEVOCETIRIZINA PENSA.

Nella riunione del 14-16 Ottobre 2019 la CTS ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento XYZAL, i benefici di LEVOCETIRIZINA VI.REL 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 (confezione da 20 compresse: A con nota 89; la nota definisce i pazienti per i quali il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale, mentre le confezioni da 40 e 60 compresse sono in classificazione provvisoria Cnn).

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

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 LEVOCETIRIZINA PENSA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A LEVOCETIRIZINA VI.REL**

Il **21 Febbraio 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di LEVOCETIRIZINA VI.REL

con Determinazione AAM/AIC n. 205/2020, pubblicata in G.U. n. 55 del 04 Marzo 2020.

Successivamente, con Determinazione AAM/PPA n. 434/2020 del 29 luglio 2020 (Pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.199 del 10 Agosto 2020) è stato approvato il cambio di Titolare A.I.C dalla società VI.Rel Pharma S.r.l. alla società Pensa Pharma S.p.a. Conseguentemente la denominazione del medicinale è stata modificata da LEVOCETIRIZINA VI.REL a LEVOCETIRIZINA PENSA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con LEVOCETIRIZINA PENSA 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 28 Settembre 2020.

**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 Vi.Rel Pharma S.r.L. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale LEVOCETIRIZINA VI.REL il **21 Febbraio 2020** con Determinazione AAM/AIC n. 205/2020, pubblicata in G.U. n. 55 del 04 Marzo 2020.

Successivamente, con Determinazione AAM/PPA n. 434/2020 del 29 luglio 2020 (Pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.199 del 10 Agosto 2020) è stato approvato il cambio di Titolare A.I.C dalla società VI.Rel Pharma S.r.l. alla società Pensa Pharma S.p.a. Conseguentemente la denominazione del medicinale è stata modificata da LEVOCETIRIZINA VI.REL a LEVOCETIRIZINA PENSA.

LEVOCETIRIZINA PENSA può essere ottenuto solo su 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.

LEVOCETIRIZINA PENSA è un medicinale contenente un principio attivo noto, la levocetirizina dicloridrato, e presente nel medicinale di riferimento XYZAL autorizzato in Italia da più di 10 anni.

LEVOCETIRIZINA PENSA, il cui codice ATC è R06A E09, contiene il principio attivo levocetirizina dicloridrato, un antagonista potente e selettivo dei recettori dell’istamina (H1) periferici, agisce contrastando l’azione dell’istamina, uno dei principali responsabili delle manifestazioni allergiche.

LEVOCETIRIZINA PENSA è utilizzato per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell’orticaria cronica idiopatica negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test LEVOCETIRIZINA PENSA e quelli del medicinale di riferimento XYZAL 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). 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. È 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 LEVOCETIRIZINA PENSA 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 LEVOCETIRIZINA DICLORIDRATO**

Nome chimico: 2-[2-[4[ ( R)-(4-chlorophenyl) –phenyl-methyl ]piperazine- 1-yl]ethoxy] acetic acid. Dihydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C21 H27 Cl3N2O3.

Peso molecolare: 461.8 g/mol

CAS: [130018-87-0]

Aspetto: Polvere cristallina da bianca a biancastra.

Solubilità: Solubile in acqua e metanolo.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da doppia sacca in polietilene all’interno di un fusto in HDPE.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di re-test di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

LEVOCETIRIZINA PENSA è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 5 mg di principio attivo levocetirizina dicloridrato.

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido E 171

Polisorbato 80

Macrogol - 400 (PEG - 400)

Acqua purificata

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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento XYZAL.

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**

LEVOCETIRIZINA PENSA è confezionato in blister di Alluminio/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 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 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 LEVOCETIRIZINA PENSA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di LEVOCETIRIZINA PENSA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di levocetirizina dicloridrato sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

LEVOCETIRIZINA PENSA è utilizzato per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell’orticaria cronica idiopatica negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.

**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 di levocetirizina dicloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di levocetirizina dicloridrato è ben conosciuta. LEVOCETIRIZINA PENSA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento XYZAL autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto LEVOCETIRIZINA PENSA contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento XYZAL autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di LEVOCETIRIZINA PENSA e quelli del medicinale di riferimento XYZAL.

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 26 volontari sani di sesso maschile 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 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di levocetiririzina sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per levocetiririzina 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

26 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 25 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. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **levocetiririzina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1875.751 | 1883.816 | 1.00 | 0.97-1.02 |
| **AUC0-∞** | 2351.523 | 2378.859 | 0.99 | 0.96-1.02 |
| **Cmax** | 204.732 | 201.393 | 1.01 | 0.97-1.06 |

*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%, in accordo con le linee guida correnti.

**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 LEVOCETIRIZINA PENSA 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 LEVOCETIRIZINA PENSA.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | - Reazioni di ipersensibilità  - Uso in pazienti con compromissione renale |
| Rischi importanti potenziali | - Effetti sul SNC quando somministrato in concomitanza con alcol o altri depressivi del SNC  - Disturbi psichiatrici (eccitazione paradossale, depressione, ideazione suicidaria)  - Convulsioni / crisi epilettiche  - Patologie epatobiliari (DILI, epatite, danno epatocellulare)  - Ritenzione urinaria |
| Informazioni mancanti | - Uso in gravidanza  - Uso durante l'allattamento  - Uso nei bambini di età inferiore ai 2 anni |

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 LEVOCETIRIZINA PENSA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di LEVOCETIRIZINA PENSA 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 foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

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

La qualità di LEVOCETIRIZINA PENSA 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 LEVOCETIRIZINA PENSA e il medicinale di riferimento XYZAL sono bioequivalenti.

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>).