

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LEVIOFLU**

(Paracetamolo e pseudoefedrina)

**Aesculapius Farmaceutici**

**Numero di AIC: 043506**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Levioflu è un medicinale contenente i principi attivi paracetamolo e pseudoefedrina ed è disponibile in compresse effervescenti e granulato per soluzione orale contenenti 500 mg di paracetamolo e 60 mg di pseudoefedrina.

Levioflu è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Triaminic.

Levioflu è indicato negli adulti e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) nel trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Levioflu ?**

Levioflu è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata per adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) è di 2-3 bustine o una compressa effervescente fino a 3 volte al giorno.

Per i pazienti con problemi al fegato le dosi possono essere ridotte.

I bambini di età inferiore a 12 anni e i pazienti con gravi problemi al rene o al fegato non devono assumere questo medicinale.

Il medicinale deve essere assunto a stomaco pieno; il contenuto di una bustina o una compressa effervescente deve essere sciolto in un bicchiere di acqua (anche calda nel caso del granulato per soluzione orale); la soluzione così ottenuta deve essere assunta immediatamente dopo la preparazione.

**3) COME FUNZIONA**  **Levioflu ?**

Levioflu, il cui codice ATC è R01BA52, contiene i principi attivi paracetamolo e pseudoefedrina.

Il paracetamolo 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.

La pseudoefedrina induce la vasocostrizione dei piccoli capillari della mucosa nasale, attenuandone la congestione che si verifica in caso di raffreddore.

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

Poiché Levioflu è 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 Levioflu ?**

Levioflu 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’ Levioflu 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 Triaminic, i benefici di Levioflu 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 (C-bis).

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

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 Levioflu.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Levioflu**

Il 2 dicembre 0215 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Levioflu.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento Levioflu, 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 05.10.2015

**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 Aesculapius Farmaceutici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Levioflu il 2 dicembre 2015.

Levioflu è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico

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

Levioflu è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Triaminc, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Levioflu, il cui codice ATC è R01BA52, contiene due principi attivi: paracetamolo (con proprietà analgesiche e antipiretiche) e pseudoefedrina (con effetti vasocostrittori)

Il paracetamolo è un analgesico e antipiretico: l’attività analgesica sembra legata alla capacità del paracetamolo di inibire la biosintesi delle prostaglandine a livello del S.N.C., 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.

La pseudoefedrina è un farmaco simpatico-mimetico il cui effetto di vasocostrizione consente di alleviare i sintomi della congestione nasale.

Levioflu è indicato nel trattamento dei sintomi del raffreddore e dell’influenza.

Poiché Levioflu contiene due principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Triaminic è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Levioflu è somministrato come soluzione orale è stata concessa 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 Levioflu contiene principi attivi noti presenti 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.1a 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 ai due produttori di principio attivo proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

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

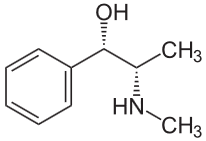
Per un produttore il confezionamento è buste di polietilene poste all’interno di un fusto in fibra; per l’altro è doppia busta in polietilene ad alta densità posta all’interno di buste in HDPE, fusti in fibra o in HDPE.

In entrambi i casi il periodo di retest è stabilito in 60 mesi.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO: PSEUDOEFEDRINA**

Nome chimico: (1*S*,2*S*)-2-(Methylamino)-1-phenylpropan-1-ol hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C10H16ClNO

Peso molecolare: 201.7 g/mol

CAS: [345-78-8]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolori

Solubilità: solubile in acqua ed etanolo(96%), , moderatamente solubile cloruro di metilene.

Polimorfismo: non presenta polimorfismo.

Il principio attivo pseudoefedrina 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 il certificato di conformità alla Farmacopea Europea

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in doppia busta di polietilene all’interno di fusti in fibra. Il periodo di retest è stabilito in 60 mesi quando conservato a riparo dalla luce.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Levioflu è disponibile in granulato per soluzione orale e in compresse effervescenti contenenti 500 mg di paracetamolo e 60 mg di pseudo efedrina.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Granulato per soluzione orale*: Saccarosio, acido citrico anidro, aroma tropical, aroma pompelmo, sorbitolo, aspartame, sucralosio, saccarina sodica, polisorbato 20, colorante rosso barbabietola, colorante riboflavina sodio fosfato.

*Compresse effervescenti:* Acido citrico anidro, sodio bicarbonato, sodio carbonato anidro, sorbitolo, aroma limone, aspartame, saccarina sodica, simeticone, leucina, docusato sodico.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del simeticone la cui monografia è presente nella Farmacopea degli Stati Uniti (USP), dei coloranti

(barbabietola, riboflavina) e degli aromi (aroma limone, aroma barbabietola e aroma tropicale) le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

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 Traminic.

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 medicinale richiesto: 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**

Il granulato per soluzione orale è confezionato in bustine di multistrato PE/Al/PE/carta

Le compresse effervescenti sono confezionate in tubo di polipropilene con tappo di 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, sono stati autorizzati, per il granulato per soluzione orale, un periodo di validità di 3 anni senza particolari condizioni di conservazione e, per le compresse effervescenti, un periodo di validità di 2 anni, conservate a temperatura non superiore a 25°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Levioflu contiene due principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Triaminic è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Levioflu è utilizzato nel trattamento dei sintomi del raffreddore e della febbre in adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 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>).

**Tossicologia**

La tossicologia del paracetamolo e della pseudoefedrina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del paracetamolo e della pseudoefedrina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Levioflu contiene due principi attivi noti e presenti nel medicinale TRIAMINIC autorizzato in Italia da più di 10 anni. Poiché Levioflu 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 dei due principi attivi di Levioflu sono ben conosciuti.

**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 Levioflu.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Uso in pazienti con insufficienza epatica  Uso in pazienti con insufficienza renale  Uso in pazienti affetti da alcolismo cronico  Rischio di danno epatico, soprattutto per sovradosaggio, trattamento prolungato, per somministrazione concomitante di sostanze e farmaci epatotossici (ad esempio, antiepilettici, rifampicina, alcool)  Gravi reazioni cutanee, sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), pustolosi esantematica acuta generalizzata)  Ipersensibilità ai principi attivi (broncospasmo, anafilassi)  Uso in pazienti affetti da patologie cardiovascolari (angina, ipertensione, aritmie)  Grave crisi ipertensiva per somministrazione concomitante di inibitori delle MAO, diidroergotamina, linezolid, midodrina, arancia amara (melangolo)  Uso in gravidanza e allattamento |
| Rischi potenziali importanti | Errore terapeutico o uso off-label (uso in pazienti affetti da insufficienza della glucosio 6—fosfato deidrogenasi)  Rischio di sanguinamento per somministrazione concomitante di anticoagulanti (ad esempio Warfarin ed altri antagonisti della vitamina K)  Errore terapeutico o uso off-label (uso in soggetti di età inferiore a 12 anni)  Diminuzione dell’effetto antipertensivo di guanetidina quando somministrata contemporaneamente |
| Informazioni mancanti | Non applicabile |

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 Levioflu sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Levioflu 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 Levioflu 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>).