

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

**LEVOBUPIVACAINA BIOINDUSTRIA L.I.M.**

**(levobupivacaina cloridrato)**

**BIOINDUSTRIA LABORATORIO ITALIANO MEDICINALI**

**Numero di AIC: 043839**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. E A COSA SERVE?**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è un medicinale contenente il principio attivo levobupivacaina cloridrato ed è autorizzato come soluzione per infusione o come soluzione iniettabile contenente il principio attivo alla concentrazione di 0.625 mg/ml, 1.25 mg/ml, 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Chirocaine che è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento con la Svezia come stato di riferimento (<https://lakemedelsverket.se/english>). 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 Chirocaine.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 0.625 mg/ml e 1.25 mg/ml è utilizzata per il trattamento del dolore dopo l’esecuzione di interventi di chirurgia maggiore e durante il parto.

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina per il trattamento del dolore nei bambini non è stata ancora stabilita.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml viene utilizzata negli adulti come anestetico locale per anestetizzare parti del corpo prima di interventi di chirurgia maggiore (per esempio come anestesia epidurale per il taglio cesareo) e minore (quali interventi sugli occhi e sulla bocca). Viene anche utilizzata come analgesico dopo l’esecuzione di interventi di chirurgia maggiore e, limitatamente alle concentrazioni di 2.5 mg/ml e 5 mg/ml, come analgesico durante il parto.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml può essere anche utilizzata nei bambini per anestetizzare parti del corpo prima di interventi chirurgici e come analgesico dopo interventi di chirurgia minore, come il trattamento di un’ernia inguinale.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.?**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è per uso esclusivo negli ospedali, nelle cliniche e nelle case di cura.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente il principio attivo alle concentrazioni di 0.625 mg/ml e 1.25 mg/ml può essere somministrata esclusivamente mediante infusione epidurale continua. La dose raccomandata varia, a seconda del tipo di blocco, da 5 mg a 18, 75 mg per ora; la dose massima raccomandata nell'arco delle 24 ore è pari a 400 mg.

Le dosi raccomandate di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente il principio attivo alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml variano, per l’anestesia chirurgica, da 2,5 mg a 150 mg a seconda del tipo di blocco; per l’analgesia del parto variano da 15 a 25 mg, mentre il trattamento del dolore post-operatorio da 12,5 mg per ora a 18,75 mg per ora.

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina nei bambini per indicazioni diverse dal blocco ileoinguinale/ileo- ipogastriconon sono state stabilite.

**3) COME FUNZIONA Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.?**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M., il cui codice ATC è N01BB10, contiene il principio attivo levobupivacaina cloridrato; la levobupivacaina appartiene ad un gruppo di medicinali denominati anestetici locali. Questo tipo di medicinale viene utilizzato per rendere insensibile una parte del corpo (anestetizzare) o per eliminare il dolore.

**4) COME È STATO STUDIATO Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.?**

Poiché Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è un medicinale generico ed essendo una soluzione iniettabile con la stessa composizione del medicinale di riferimento Chirocaine, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.?**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. 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’ Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M., come nel caso del medicinale di riferimento Chirocaine, sono superiori ai rischi individuati. La Commissione, inoltre, ha 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 Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.?**

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 Levobupivacaina Bioindustria L.I.M..

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.**

Il 25 agosto 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. 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 14.06.2016

**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 Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. il 25 agosto 2016.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è per uso esclusivo negli ospedali, nelle cliniche e nelle case di cura.

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

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è un medicinale generico contenente il principio attivo levobupivacaina

presente nel medicinale di riferimento Chirocaine, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M., il cui codice ATC d è N01BB10, contiene il principio attivo levobupivacaina che è un anestetico locale a lunga durata d'azione e un analgesico. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio-voltaggio dipendenti presenti sulla membrana della cellula, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 0.625 mg/ml e 1.25 mg/ml è utilizzata per il trattamento del dolore dopo l’esecuzione di interventi di chirurgia maggiore e durante il parto.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml viene utilizzata negli adulti come anestetico locale per anestetizzare parti del corpo prima di interventi di chirurgia maggiore (per esempio come anestesia epidurale per il taglio cesareo) e minore (quali interventi sugli occhi e sulla bocca). Viene anche utilizzata come analgesico dopo l’esecuzione di interventi di chirurgia maggiore e, limitatamente alle concentrazioni di 2.5 mg/ml e 5 mg/ml, come analgesico durante il parto.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml può essere anche utilizzata nei bambini per anestetizzare parti del corpo prima di interventi chirurgici e come analgesico dopo interventi di chirurgia minore, come il trattamento di un’ernia inguinale.

Poiché Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Chirocaine è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è somministrato come (soluzione iniettabile e per infusione ed ha la a stessa composizione del medicinale di riferimento Chirocaine, è stato possibile concedere l’esenzione della 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 regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

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 relativa alla non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. 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.

**II. ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO LEVOBUPIVACAINA CLORIDRATO**

Nome chimico: S-(-)-1-butyl-2’,6’-pipecoloxylidide hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C18H28N2O · HCl

Peso molecolare: 324.89 g/mol

CAS: [27262-48-2]

Aspetto: polvere cristallina di colore da bianco a quasi bianco

Solubilità: Molto solubile in acqua, etanolo, metanolo e diclorometano.

Polimorfismo: la levobupivacaina cloridrato mostra polimorfismo

Il principio attivo levobupivacaina cloridrato non è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto 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 degli 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 è costituito da una doppia busta di polietilene ~~in~~ a bassa densità chiusa con striscia di plastica e posta in barattolo di fibra.

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 retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è disponibile come soluzione iniettabile e per infusione.

Gli eccipienti sono: Sodio cloruro, sodio idrossido (regolatore di pH), acido cloridrico (regolatore di pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è di originale animale.

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 Chirocaine.

**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 tutti le concentrazioni di levobupivacaina cloridrato in cui si presenta 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**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è confezionato in fiale o flaconi in vetro di tipo I. 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 2 anni senza alcuna particolare 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 Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. dal punto di vista chimico-farmaceutico.

**III. ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Chirocaine è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

**IV. ASPETTI CLINICI**

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 0.625 mg/ml e 1.25 mg/ml è utilizzata per il trattamento del dolore dopo l’esecuzione di interventi di chirurgia maggiore e durante il parto.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml viene utilizzata negli adulti come anestetico locale per anestetizzare parti del corpo prima di interventi di chirurgia maggiore (per esempio come anestesia epidurale per il taglio cesareo) e minore (quali interventi sugli occhi e sulla bocca). Viene anche utilizzata come analgesico dopo l’esecuzione di interventi di chirurgia maggiore e, limitatamente alle concentrazioni di 2.5 mg/ml e 5 mg/ml, come analgesico durante il parto.

Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contenente levobupivacaina alle concentrazioni di 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml può essere anche utilizzata nei bambini per anestetizzare parti del corpo prima di interventi chirurgici e come analgesico dopo interventi di chirurgia minore, come il trattamento di un’ernia inguinale.

**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 levobupivacaina cloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di levobupivacaina cloridrato è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Chirocaine autorizzato in Italia da più di 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 Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. ha la stessa composizione del medicinale di riferimento ed è somministrato come soluzione iniettabile con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**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 Levobupivacaina Bioindustria L.I.M..

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

| Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. 0.625 mg/ml e 1.25 mg/ml | |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Reazioni tossiche a seguito di iniezione intravascolare o intartecale accidentale  Reazioni allergiche gravi  Reazioni avverse cardiovascolari  Esacerbazione di malattie neurologiche pregresse durante la somministrazione epidurale |
| Rischi potenziali importanti | Reazioni avverse neurologiche gravi correlate ad una terapia con levobupivacaina della durata superiore alle 24 ore.  Condrolisi in pazienti che ricevono infusione intra-articolare continua post-operativa.  Sindrome di Horner transitoria. |
| Informazioni mancanti | Uso in pediatria  Uso in pazienti con disfunzione epatica  Uso concomitante di ketoconazolo, composti a base di metilxantine, farmaci antiaritmici di classe IB (es. mexiletina) e III, adrenalina.  Uso in gravidanza e durante l’allattamento.  Carcinogenicità |

| Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. 2.5 mg/ml, 5 mg/ml e 7.5 mg/ml | |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Reazioni tossiche a seguito di iniezione intravascolare o intratecale accidentale  Reazioni allergiche gravi  Reazioni avverse cardiovascolari  Tossicità cardiovascolare durante la gravidanza con l’assunzione di alte concentrazioni di levobupivacaina (7.5 mg/ml)  Esacerbazione di malattie neurologiche pregresse durante la somministrazione epidurale |
| Rischi potenziali importanti | Reazioni avverse neurologiche gravi correlate ad una terapia con levobupivacaina della durata superiore alle 24 ore.  Condrolisi in pazienti che ricevono infusione intra-articolare continua post-operativa.  Sindrome di Horner transitoria. |
| Informazioni mancanti | Uso in pediatria  Uso in pazienti con disfunzione epatica  Uso concomitante di ketoconazolo, composti a base di metilxantine, farmaci antiaritmici di classe IB (es. mexiletina) e III, adrenalina.  Uso in gravidanza e durante l’allattamento.  Carcinogenicità |

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 Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

**V. 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.

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

La qualità di Levobupivacaina Bioindustria L.I.M. 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>).