

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LEVOSULPIRIDE EG**

(Levosulpiride)

**Epifarma**

**Numero di AIC: 042722**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Levosulpiride EG è un medicinale contenente il principio attivo levosulpiride ed è disponibile come gocce orali contenenti il principio attivo alla concentrazione di 25 mg/ml e compresse contenenti 25 mg di principio attivo.

Levosulpiride EG è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Levopraid.

Levosulpiride EG è utilizzato negli adulti per il trattamento di:

* disturbi legati ad una rallentata e difficoltosa digestione (mancanza di appetito, gonfiore addominale, dolore addominale, mal di testa dopo aver mangiato, bruciore di stomaco, eruttazioni, diarrea, stitichezza) dovuti a malattie concomitanti (diabete, tumori, ecc.) e/o a fattori funzionali (disturbi digestivi di natura psicosomatica in soggetti ansioso-depressivi);
* mal di testa di natura vasomotoria (dovuta a costrizione delle arterie della testa) e di natura muscolo-tensiva (dovuta alla contrazione dei muscoli del capo e del collo);
* vomito e nausea (di natura post-operatoria o indotta da farmaci antitumorali);
* vertigini.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Levosulpiride EG?**

Levosulpiride EG può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose giornaliera raccomandata negli adulti è di 15 gocce (corrispondenti a circa 24 mg di principio attivo) o di 1 compressa per 3 volte al giorno prima dei pasti.

Per gli anziani queste dosi possono essere ridotte.

**3) COME FUNZIONA Levosulpiride EG?**

Levosulpiride EG, il cui codice ATC è A03FA, contiene il principio attivo levosulpiride che a basse dosi viene usata come procinetico ed antiemetico; la levosulpiride è un antagonista dei recettori della dopamina (cioè si lega ai recettori, bloccandoli) ed è un agonista dei recettori della serotonina (cioè si lega ai recettori, attivandoli). La dopamina è un neurotrasmettitore, abbondante a livello dell’intestino, che svolge un’azione inibitoria sulla motilità del tratto gastrointestinale: i farmaci in grado di bloccare i recettori della dopamina sono efficaci procinetici, cioè sono in grado di stimolare selettivamente la funzione motoria intestinale. Questi farmaci riducono anche le sensazioni di nausea e vomito. L’attività della levosulpiride come agonista sui recettori della serotonina spiega l’efficacia del farmaco nel trattamento dei disturbi gastrointestinali legati ad una rallentata e difficoltosa digestione.

**4) COME È STATO STUDIATO Levosulpiride EG?**

Poiché Levosulpiride EG è un medicinale generico, per le gocce orali, somministrate come soluzione orale, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento; per le compresse è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Levopraid. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Levosulpiride EG?**

Levosulpiride EG 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’ Levosulpiride EG E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 7-9 aprile 2014 e 12-14 Settembre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Levopraid, i benefici di Levosulpiride EG 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 (gocce orali: C; compresse: classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Levosulpiride EG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Levosulpiride EG**

Il 9 giugno 2014 ed il 17 ottobre 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di Levosulpiride EG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Levosulpiride EG 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 05.09.2016.

**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**

1. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a EG s.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le diverse confezioni del medicinale Levosulpiride EG il 9 giugno 2014 ed il 17 ottobre 2016.

Levosulpiride EG può essere ottenuto solo dietro 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.

Levosulpiride EG è un medicinale generico contenente il principio attivo levosulpiride presente nel medicinale di riferimento Levopraid, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Levosulpiride EG, il cui codice ATC è A03FA contiene il principio attivo levosulpiride che è un antagonista dei recettori della dopamina (cioè si lega ai recettori, bloccandoli) ed è un agonista dei recettori della serotonina (cioè si lega ai recettori, attivandoli). La dopamina è un neurotrasmettitore, abbondante a livello dell’intestino, che svolge un’azione inibitoria sulla motilità del tratto gastrointestinale: i farmaci in grado di bloccare i recettori della dopamina sono efficaci procinetici, cioè sono in grado di stimolare selettivamente la funzione motoria intestinale.

Levosulpiride EG è utilizzato per il trattamento di:

* + Sindrome dispeptica (anoressia, meteorismo, senso di tensione epigastrica, cefalea postprandiale, pirosi, eruttazioni, diarrea, stipsi) da ritardato svuotamento gastrico legato a fattori organici (gastroparesi diabetica, neoplasie, ecc.) e/o funzionali (somatizzazioni viscerali in soggetti ansioso-depressivi).
  + Cefalea essenziale: forme vasomotorie (emicrania classica, comune, oftalmica, emiplegica, a grappolo) e forme muscolo-tensive.
  + Vomito e nausea (post-operatorio o indotto da farmaci antiblastici).
  + Vertigini di origine centrale e/o periferica.

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

La richiesta di AIC delle compresse è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Levosulpiride EG e quelli del medicinale di riferimento Levopraid. Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP). Per le gocce orali, somministrate come soluzione orale, è stato possibile concedere l’esenzione dallo studio di bioequivalenza.

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 Levosulpiride EG 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 LEVOSULPIRIDE**

Nome chimico: (*S*)-N-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)-2-methoxy-5-silfamoyl-benzamede

Struttura:



Formula molecolare: C15H23N3O4S

Peso molecolare: 341.4 g/mol

CAS: 23672-07-3

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, moderatamente solubile in metanolo, poco solubile in alcol e

e metilene cloruro. Si scioglie in soluzioni diluite di idrossidi alcalini e acidi minerali.

Il principio attivo levosulpiride 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 nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati 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 una doppia busta di polietilene poste all’interno di un fusto di cartone. 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**

Levosulpiride EG è disponibile come gocce orali contenenti il principio attivo alla concentrazione di 25 mg/ml e compresse contenenti 25 mg di principio attivo.

Gli eccipienti delle compresse sono i seguenti: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, magnesio stearato e sodio amido glicolato.

Gli eccipienti delle gocce orali sono i seguenti: acido citrico anidro, saccarina sodica, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, aroma limone, acqua depurata.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma limone le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore ed è, inoltre, conforme alla normativa vigente sugli aromi.

Il solo eccipiente di origine animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 Levopraid.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione 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**

Le compresse di Levosulpiride EG sono confezionate in blister PVC/PVDC e le gocce orali in flacone contagocce di vetro. 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 per le compresse, mentre per le gocce orali è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni. Inoltre, le gocce orali devono essere utilizzate entro 4 settimane dalla prima apertura del flacone.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Levosulpiride EG è utilizzato per il trattamento di:

* Sindrome dispeptica (anoressia, meteorismo, senso di tensione epigastrica, cefalea postprandiale, pirosi, eruttazioni, diarrea, stipsi) da ritardato svuotamento gastrico legato a fattori organici (gastroparesi diabetica, neoplasie, ecc.) e/o funzionali (somatizzazioni viscerali in soggetti ansioso-depressivi).
* Cefalea essenziale: forme vasomotorie (emicrania classica, comune, oftalmica, emiplegica, a grappolo) e forme muscolo-tensive.
* Vomito e nausea (post-operatorio o indotto da farmaci antiblastici).
* Vertigini di origine centrale e/o periferica.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di levosulpiride è ben conosciuta. Con l’eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Levosulpiride EG contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Levopraid 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 Levosulpiride EG è ben conosciuto; inoltre, per le gocce orali è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Levosulpiride EG è somministrato come soluzione orale. Per le compresse è stato effettuato uno studio di bioquivalenza.

**Studio di bioequivalenza – compresse**

La richiesta di AIC per le compresse è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di levosulpiride e quelli del medicinale di riferimento Levopraid.

Lo studio è 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, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotti su 32 volontari sani 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 36 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: 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 Cmaxe AUC0-t, cadono nel range di accettabilità.

Risultati

Tutti i volontari sani arruolati hanno completato la fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Durante lo studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati degli studi di bioequivalenza sono riportati nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Levosulpiride** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **95% C.I.** |
| **AUC0-t** | 833.80 | 809.35 | 1.03 | 95.76 - 110.84 |
| **AUC0-∞** | 916.85 | 885.13 | 1.03 | 95.87 - 111.92 |
| **Cmax** | 72.48 | 69.48 | 1.04 | 94.90 – 114.65 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati dello studio di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità in accordo con le linee guida correnti.

**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 Levosulpiride EG.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Convulsioni in pazienti con epilessia in quanto la levosulpiride può abbassare la soglia epilettogena  Aumento dell’agitazione psicomotoria (in pazienti con stati maniacali nelle fasi maniacali delle psicosi maniaco-depressive)  Ipertensione (in pazienti affetti da feocromocitoma)  Aritmie ventricolari in pazienti con malattie cardiovascolari  Prolungamento QT in pazienti con una storia familiare di prolungamento QT  Aumento del rischio di aritmie cardiache in relazione all’uso concomitante di farmaci che prolungano l’intervallo QT  Aumento del rischio di eventi cardiovascolari in relazione all’uso di farmaci che causano alterazioni elettrolitiche  Sintomi extrapiramidali o di astinenza in neonati esposti alla levosulpiride durante gravidanza  Sonnolenza quando si assume contemporaneamente la levosulpiride con alcol  Intorpidimento, capogiro e discinesia (rischi alla guida) |
| Rischi importanti potenziali | Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (incluso lattosio)  Displasia mammaria in pazienti già portatori di una mastopatia maligna  Eventi cerebrovascolari  Sindrome Neurolettica Maligna  Esacerbazione di patologie gastrointestinali quando la stimolazione della motilità gastrointestinale può essere dannosa, ad esempio in presenza di emorragie gastrointestinali, ostruzioni meccaniche o perforazioni.  Tromboembolismo venoso (TEV)  Effetti indesiderati in neonati allattati al seno in relazione all’uso durante l’allattamento  Effetti extrapiramidali e disturbi del sonno con alte dosi |
| Informazioni mancanti | Uso nella popolazione pediatrica |
|  |  |

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 Levosulpiride EG sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Gli studi di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Levosulpiride EG e il medicinale di riferimento Levopraid 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>).