

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LEVOFLOXACINA TECNIGEN ITALIA**

(Levofloxacina)

**Tecnigen**

**Numero di AIC: 042803**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Levofloxacina Tecnigen Italia e a cosa serve?**

Levofloxacina Tecnigen Italia è un medicinale contenente il principio attivo levofloxacina ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 500 mg di principio attivo.

Levofloxacina Tecnigen Italia è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Tavanic che è stato autorizzato con procedura decentrata con il Regno Unito come stato di riferimento (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>). 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 Tavanic.

Levofloxacina Tecnigen Italia si usa per il trattamento della cistite, delle infezioni del rene, delle vie urinarie e della prostata; si usa, inoltre, come profilassi dopo l’esposizione ad antrace e trattamento dell’infezione causata da questa sostanza.

Levofloxacina Tecnigen Italia è usato per il trattamento di sinusite, in caso di riacutizzazione acuta di bronchite cronica, di polmoniti acquisite in comunità, di infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli, solo quando è considerato inappropriato l’uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Levofloxacina Tecnigen Italia?**

Levofloxacina Tecnigen Italia può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose e la durata del trattamento possono variare in funzione della patologia e dello stato del paziente; generalmente, la dose raccomandata è di una compressa da 500 mg al giorno per almeno 7 giorni.

Nei pazienti con problemi ai reni le dosi possono essere più basse.

Levofloxacina Tecnigen Italia non deve essere somministrato a bambini o adolescenti nel periodo della crescita, alle donne in gravidanza, alle donne che allattano al seno.

Le compresse di Levofloxacina TecniGen Italia devono essere inghiottite intere (non masticate o frantumate) con un po’ di liquido, indipendentemente dai pasti. Possono essere divise alla linea di frattura per aggiustare la dose.

**3) COME FUNZIONA Levofloxacina Tecnigen Italia?**

Levofloxacina Tecnigen Italia, il cui codice ATC è J01MA12, contiene il principio attivo levofloxacina che è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinolonici attivo sui batteri Gram negativi e numerosi batterici Gram positivi ed agisce sul DNA del batterio bloccando la divisione delle cellule batteriche.

**4) COME È STATO STUDIATO Levofloxacina Tecnigen Italia?**

Poiché Levofloxacina Tecnigen Italia è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Tavanic. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Levofloxacina Tecnigen Italia?**

Levofloxacina Tecnigen Italia 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’ Levofloxacina Tecnigen Italia E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 21-23 luglio 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Tavanic, i benefici di Levofloxacina Tecnigen Italia 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 (A).

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

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 Levofloxacina Tecnigen Italia.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Levofloxacina Tecnigen Italia**

Il 17 aprile 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Levofloxacina Tecnigen Italia.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Levofloxacina Tecnigen Italia 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 09.07.2015.

**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 Premium Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Levofloxacina Tecnigen Italia il 17 aprile 2015. Successivamente l’AIC è stata trasferita a Tecnigen.

Levofloxacina Tecnigen Italia 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.

Levofloxacina Tecnigen Italia è un medicinale generico contenente il principio attivo levofloxacina presente nel medicinale di riferimento Tavanic, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Levofloxacina Tecnigen Italia, il cui codice ATC è J01MA 12, contiene il principio attivo levofloxacina che è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinolonici ed è l’enantiomero S (-) del racemo attivo di ofloxacina.

La levofloxacina agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Il grado di attività antibatterica di levofloxacina dipende dal rapporto tra la massima concentrazione sierica (Cmax) o l’area sotto la curva (AUC) e la minima concentrazione inibente (MIC).

La resistenza a levofloxacina viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacina.

C’è resistenza crociata tra levofloxacina ed altri fluorochinolonici. Per il particolare meccanismo di azione non c’è generalmente resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici.

Levofloxacina Tecnigen Italia è indicato negli adulti nel trattamento delle seguenti infezioni:

* Pielonefrite e infezioni complicate delle vie urinarie;
* Prostatite batterica cronica;
* Cistite non complicata;
* Inalazione di antrace: profilassi dopo l’esposizione e trattamento curativo.

Per le infezioni sotto riportate Levofloxacina TecniGen Italia deve essere usato solo quando è considerato inappropriato l’uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni:

* Sinusite batterica acuta;
* Riacutizzazione acuta di bronchite cronica;
* Polmoniti acquisite in comunità;
* Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli.

Levofloxacina TecniGen Italia può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa.

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

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Levofloxacina Tecnigen Italia e quelli del medicinale di riferimento Tavanic.

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 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.

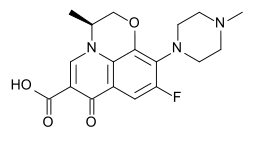
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Levofloxacina Tecnigen Italia contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti 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 LEVOFLOXACINA**

Nome chimico: (S)-9-fluoro-2,3-diidro-3-methil-10-(4-methilpiperazin-1-il)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-acido carbossilico.

Struttura:



Formula molecolare: C18H20F1N3O4

Peso molecolare: 361.368 g/mol

# CAS: [100986-85-4]

Aspetto: polvere inodore di colore da bianco a giallastro

Solubilità: parzialmente solubile in metanolo, la solubilità in acqua diminuisce all’aumentare del pH.

Polimorfismo: levofloxacina mostra polimorfismo

Il principio attivo levofloxacina non è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo 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.

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 busta in polietilene.

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 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Levofloxacina Tecnigen Italia è disponibile in compresse contenenti 500 mg di levofloxacina.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo della compressa*: Cellulosa microcristallina 102, Ipromellosa, Crospovidone, Sodio stearil fumarato.

*Rivestimento della compressa (OPADRY BEIGE)*: Ipromellosa 6 cP, Biossido di titanio, Macrogol 400, Talco, Ossido di ferro giallo, Ossido di ferro rosso, Ossido di ferro nero.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, ossido di ferro nero, biossido di titanio) 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 Tavanic.

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 tutti i dosaggi del 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**

Levofloxacina Tecnigen Italia è confezionato in blister trasparente di PVC/PVDC/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 Levofloxacina Tecnigen Italia è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Levofloxacina Tecnigen Italia dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Levofloxacina Tecnigen Italia è utilizzato nel trattamento di infezioni sostenute da numerosi microrganismi: pielonefrite e infezioni complicate delle vie urinarie; prostatite batterica cronica; cistite non complicata; inalazione di antrace (profilassi dopo l’esposizione e trattamento curativo).

Per le seguenti infezioni riportate Levofloxacina TecniGen Italia deve essere usato solo quando è considerato inappropriato l’uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni: sinusite batterica acuta; riacutizzazione acuta di bronchite cronica; polmoniti acquisite in comunità; infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli.

Levofloxacina TecniGen Italia può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa.

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di levofloxacina è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Levofloxacina Tecnigen Italia contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Tavanic 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 Levofloxacina Tecnigen Italia e quelli del medicinale di riferimento Tavanic.

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, controllato, randomizzato, a dose singola (2 x 500 mg), 2-periodi, crossover condotto in 24 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per ulteriori 4 ore. 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 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 di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 21 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio,venivano riscontrati 10 eventi avversi giudicati possibilmente correlati con le formulazioni in studio, ed erano tutti di entità lieve o moderata.

Il più comune era capogiro (5 casi, 4 dopo test ed 1 dopo reference); inoltre veniva osservato 1 caso di dispepsia, 1 di cefalea, 1 di dolore alla schiena, 1 di dolore al petto ed 1 di rash dopo test. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **LEVOFLOXACINA** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 102.46 | 99.41-105.60 |
| **AUC0-∞** | 101.76 | 98.68-104.93 |
| **Cmax** | 106.87 | 99.09-115.26 |

*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 Levofloxacina Tecnigen Italia 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 Levofloxacina Tecnigen Italia.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Epatotossicità  Reazioni di Ipersensibilità  Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K |
| Rischi potenziali importanti | Patologie associate a Clostridium Difficile  Ipoglicemia  Pazienti con deficienza nella G-6-fosfato deidrogenasi  Neuropatia periferica  Reazioni di fotosensibilità  Reazioni psicotiche  Prolungamento dell’intervallo QT  Convulsioni  Tendinopatia e rottura del tendine |
| Informazioni mancanti | Utilizzo in bambini e adolescenti  Utilizzo durante l’allattamento  Utilizzo durante la gravidanza |

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 Levofloxacina Tecnigen Italia sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Levofloxacina Tecnigen Italia 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 Levofloxacina Tecnigen Italia 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 Levofloxacina Tecnigen Italia e il medicinale di riferimento Tavanic 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>).