

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 306/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5 Data : 18/11/2024

**ALFACALCIDOLO DOC**

(Alfacalcidolo, 1 microgrammo capsule molli)

**Doc Generici S.r.l.**

**Numero di AIC: 050093**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per ALFACALCIDOLO DOC. In esso viene spiegato come ALFACALCIDOLO DOC è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare ALFACALCIDOLO DOC.

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

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

ALFACALCIDOLO DOC è un medicinale contenente il principio attivo alfacalcidolo ed è disponibile come capsule molli contenenti 1 microgrammo di principio attivo.

ALFACALCIDOLO DOC è un medicinale di impiego medico ben noto. Questo significa che il principio attivo del medicinale è di impiego medico ben consolidato nella Unione Europea da almeno dieci anni e presenta una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza.

ALFACALCIDOLO DOC è indicato negli adulti per il trattamento di:

* + Alterata funzionalità delle ghiandole paratiroidi causata da insufficienza renale, con conseguenti alterazioni ossee.
  + Bassi livelli di calcio dovuti a ridotta funzionalità delle ghiandole paratiroidi, poste nel collo (ipocalcemia da ipoparatiroidismo, postoperatorio, idiopatico).
  + Indebolimento delle ossa dopo la menopausa, come adiuvante del trattamento specifico, quando la formazione di vitamina D attiva nel rene è compromessa.

ALFACALCIDOLO DOC è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini sopra i 6 anni e con un peso corporeo maggiore di 20 kg:

indebolimento e deformità delle ossa da carenza di calcio causata dall’alterato metabolismo della vitamina D (Rachitismo da pseudo-carenza (D- dipendente), rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ALFACALCIDOLO DOC?**

ALFACALCIDOLO DOC può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose iniziale raccomandata è 1 microgrammo al giorno.

La dose di mantenimento dipende dai risultati ottenuti con la terapia e dagli esami di laboratorio.

In pazienti con ipoparatiroidmo e ipocalcemia grave il medico può aumentare il dosaggio a 3 microgrammi al giorno.

L’uso di ALFACALCIDOLO DOC non è raccomandato in bambini di età pari o inferiore ai 6 anni e/o con peso corporeo pari o al di sotto dei 20 kg. I bambini piccoli potrebbero non essere in grado di deglutire la capsula e devono essere considerate altre forme farmaceutiche appropriate.

Le capsule devono essere assunte durante i pasti.

**3) COME FUNZIONA ALFACALCIDOLO DOC?**

ALFACALCIDOLO DOC, il cui codice ATC è A11CC03 contiene il principio attivo alfacalcidolo un analogo della vitamina D3. Alfacalcidolo DOC agisce aumentando la quantità di vitamina D nel corpo. Ciò significa che anche i livelli di calcio e fosfato nel corpo aumenteranno.

**4) COME È STATO STUDIATO ALFACALCIDOLO DOC?**

PoichéALFACALCIDOLO DOC contiene un principio attivo ben noto ed il suo uso nel trattamento di iperparatiroidismo secondario grave o progressivo (SHPT) con conseguente osteodistrofia renale nel paziente adulto con malattia renale cronica da moderata a severa; ipocalcemia da ipoparatiroidismo (postoperatorio, idiopatico) nell’adulto; rachitismo da pseudo-carenza (D-dipendente) e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti; rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti; adiuvante nel trattamento dell’osteoporosi post-menopausale, nei soli casi in cui risulti inibita o ridotta l’idrossilazione renale della vitamina D, è consolidato, la società ha presentato dati di letteratura scientifica. I numerosi riferimenti bibliografici forniti confermano l’efficacia e la sicurezza del alfacalcidolo, quando assunto negli adulti per il trattamento di alterata funzionalità delle ghiandole paratiroidi causata da insufficienza renale, con conseguenti alterazioni ossee; bassi livelli di calcio dovuti a ridotta funzionalità delle ghiandole paratiroidi, poste nel collo (ipocalcemia da ipoparatiroidismo, postoperatorio, idiopatico); indebolimento delle ossa dopo la menopausa, come adiuvante del trattamento specifico, quando la formazione di vitamina D attiva nel rene è compromessa.

E quando assunto negli adulti, negli adolescenti e nei bambini sopra i 6 anni e con un peso corporeo maggiore di 20 kg per il trattamento di:

indebolimento e deformità delle ossa da carenza di calcio causata dall’alterato metabolismo della vitamina D (Rachitismo da pseudo-carenza (D- dipendente), rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia).

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ALFACALCIDOLO DOC?**

I dati presentati a supporto dell’autorizzazione all’immissione in commercio di ALFACALCIDOLO DOC hanno dimostrato che i benefici per l’uso di ALFACALCIDOLO DOC quando assunto negli adulti per il trattamento di alterata funzionalità delle ghiandole paratiroidi causata da insufficienza renale, con conseguenti alterazioni ossee; bassi livelli di calcio dovuti a ridotta funzionalità delle ghiandole paratiroidi, poste nel collo (ipocalcemia da ipoparatiroidismo, postoperatorio, idiopatico); indebolimento delle ossa dopo la menopausa, come adiuvante del trattamento specifico, quando la formazione di vitamina D attiva nel rene è compromessa. E quando assunto negli adulti, negli adolescenti e nei bambini sopra i 6 anni e con un peso corporeo maggiore di 20 kg per il trattamento di: indebolimento e deformità delle ossa da carenza di calcio causata dall’alterato metabolismo della vitamina D (Rachitismo da pseudo-carenza (D- dipendente), rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia), sono superiori ai suoi rischi. Pertanto il rapporto beneficio/rischio è stato considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio di ALFACALCIDOLO DOC.

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con ALFACALCIDOLO DOC sono varie reazioni cutanee come prurito e rash, ipercalcemia, dolori gastrointestinali/disagio e iperfosfatemia.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con ALFACALCIDOLO DOC si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ALFACALCIDOLO DOC E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente i benefici di ALFACALCIDOLO DOC sono superiori ai rischi individuati. La CSE ha, inoltre, 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 ALFACALCIDOLO DOC?**

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 ALFACALCIDOLO DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ALFACALCIDOLO DOC**

Il **14 ottobre 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ALFACALCIDOLO DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ALFACALCIDOLO DOC si può leggere il foglio illustrativo (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 12/12/2024.

**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 DOC Generici S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ALFACALCIDOLO DOC il **14 ottobre** **2024.**

ALFACALCIDOLO DOC può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

ALFACALCIDOLO DOC è un medicinale contenente un principio attivo noto alfacalcidolo.

ALFACALCIDOLO DOC, il cui codice ATC è A11CC03, contiene il principio attivo alfacalcidolo, un prodotto ottenuto per sintesi e convertito nel fegato a 1,25 (OH)2D3, metabolita attivo attraverso cui la vitamina D esplica il suo effetto sull'omeostasi osteo-calcica. Nell'organismo il metabolismo della vitamina D è caratterizzato da una prima idrossilazione che avviene nel fegato con la formazione di 25(OH)D3 e da una seconda idrossilazione renale che determina la formazione dell'1,25 (OH)2D3. La somministrazione dell'alfacalcidolo, pertanto, permette di eludere la fase metabolica a livello renale della trasformazione della vitamina D e ottenere ugualmente la produzione del suo metabolita attivo. La sua attività farmacologica e clinica quindi si esplica nei casi in cui I'1-alfa - idrossilazione renale è assente o diminuita sia per un danno renale, sia per una carenza dei fattori extrarenali che regolano la conversione del 25 (OH)D3 a 1,25 (OH)2D3. Il trattamento con alfacalcidolo è caratterizzato da bassi dosaggi e da una notevole rapidità di azione con cui determina aumenti dell'assorbimento intestinale del calcio e innalzamento delle concentrazioni del calcio nel siero.

ALFACALCIDOLO DOC è utilizzato per

- Iperparatiroidismo secondario grave o progressivo (SHPT) con conseguente osteodistrofia renale nel paziente adulto con malattia renale cronica da moderata a severa.

- Ipocalcemia da ipoparatiroidismo (postoperatorio, idiopatico) nell’adulto.

- Rachitismo da pseudo-carenza (D-dipendente) e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Adiuvante nel trattamento dell’osteoporosi post-menopausale, nei soli casi in cui risulti inibita o ridotta l’idrossilazione renale della vitamina D.

Poiché ALFACALCIDOLO DOC contiene un principio attivo noto il cui l’uso nell’uomo è autorizzato da almeno 10 anni nell’Unione europea, al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di ALFACALCIDOLO DOC, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici ma sono stati presentati dati da letteratura scientifica che dimostrano l’efficacia e la sicurezza dell’alfacalcidolo nell’indicazione terapeutica proposta: questo approccio è accettabile.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

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 ALFACALCIDOLO DOC 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 alfacalcidolo**

Nome chimico(1α,3β,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3-diol.

Struttura:

******

Formula molecolare: C27H44O2

Peso molecolare: 400.6 g/mol

CAS: [41294-56-8]

Aspetto: Cristalli bianchi o quasi bianchi

Solubilità: praticamente insolubile in acqua; molto solubile in etanolo (96 %); solubile negli oli grassi.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for Quality of Medicnals – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

Tutti gli aspetti di produzione e controllo, ad eccezione della stabilità, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio (fiala di vetro chiusa da un tappo di gomma e da un tappo di alluminio in un sacchetto chiuso in una scatola di cartone). Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi a 2-8°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ALFACALCIDOLO DOC è disponibile in capsule molli contenenti 1 microgrammo di principio attivo.

Gli eccipienti sono Butilidrossianisolo, Idrossitoluene butilato, Glicerolo (E422), Gelatina, Ossido di ferro rosso (E172), Ossido di ferro nero (E172), Trigliceridi a media catena.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di ossido di ferro rosso e ossido di ferro nero, conformi alla monografia della Farmacopea Americana – USP.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for Quality of Medicnals – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso.

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.

**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**

ALFACALCIDOLO DOC è confezionato in Blister di PVC/PVDC e 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 ALFACALCIDOLO DOC è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico ALFACALCIDOLO DOC è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di ALFACALCIDOLO DOC sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una approfondita rassegna di dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici relative al principio attivo contenuto in ALFACALCIDOLO DOC, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di ALFACALCIDOLO DOC nella forma/dosaggio indicate e per le indicazioni proposte.

Pertanto dal punto di vista non clinico ALFACALCIDOLO DOC è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

ALFACALCIDOLO DOC è utilizzato per

- Iperparatiroidismo secondario grave o progressivo (SHPT) con conseguente osteodistrofia renale nel paziente adulto con malattia renale cronica da moderata a severa.

- Ipocalcemia da ipoparatiroidismo (postoperatorio, idiopatico) nell’adulto.

- Rachitismo da pseudo-carenza (D-dipendente) e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Adiuvante nel trattamento dell’osteoporosi post-menopausale, nei soli casi in cui risulti inibita o ridotta l’idrossilazione renale della vitamina D.

**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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).

L’efficacia e la sicurezza del principio attivo di ALFACALCIDOLO DOC per l’indicazione terapeutica proposta sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una approfondita rassegna di dati clinici da letteratura scientifica relativi al principio attivo contenuto in ALFACALCIDOLO DOC, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di ALFACALCIDOLO DOC nella forma/dosaggio indicate e per le indicazioni proposte. ALFACALCIDOLO DOC è indicato per:

- Iperparatiroidismo secondario grave o progressivo (SHPT) con conseguente osteodistrofia renale nel paziente adulto con malattia renale cronica da moderata a severa.

- Ipocalcemia da ipoparatiroidismo (postoperatorio, idiopatico) nell’adulto.

- Rachitismo da pseudo-carenza (D-dipendente) e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Adiuvante nel trattamento dell’osteoporosi post-menopausale, nei soli casi in cui risulti inibita o ridotta l’idrossilazione renale della vitamina D.

Pertanto dal punto di vista clinico ALFACALCIDOLO DOC è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio per l’utilizzo in:

- Iperparatiroidismo secondario grave o progressivo (SHPT) con conseguente osteodistrofia renale nel paziente adulto con malattia renale cronica da moderata a severa.

- Ipocalcemia da ipoparatiroidismo (postoperatorio, idiopatico) nell’adulto.

- Rachitismo da pseudo-carenza (D-dipendente) e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia in bambini di età superiore ai 6 anni e con peso corporeo maggiore di 20 kg, adolescenti e adulti.

- Adiuvante nel trattamento dell’osteoporosi post-menopausale, nei soli casi in cui risulti inibita o ridotta l’idrossilazione renale della vitamina D.

**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 ALFACALCIDOLO DOC.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Rischi importanti identificati** | Ipercalcemia |
| Iperfosfatemia |
| Reazione cutanea |
| Insufficienza della funzione renale |
| **Rischi importanti potenziali** | Aritmia dovuta all’interazione con glicosidi cardioattivi o digitali |
| Nefrolitiasi, Nefrocalcinosi |
| **Informazioni mancanti** | Uso in gravidanza |
| Uso durante allattamento |
| Fertilità |

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per ALFACALCIDOLO DOC si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ALFACALCIDOLO DOC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Il rapporto beneficio/rischio di ALFACALCIDOLO DOC è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).