

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**HERCAL**

(calcifediolo, 0,266 mg/0,5 ml gocce orali, soluzione)

**Farmaceutici Caber S.r.l.**

**Numero di AIC: 049845**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per HERCAL. Esso spiega come HERCAL è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare HERCAL.

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

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

HERCAL è un medicinale contenente il principio attivo calcifediolo ed è disponibile come:

gocce orali, soluzione contenente il principio attivo al dosaggio di 0,266 mg/0,5 ml.

0,5 ml di soluzione contengono 0,266 mg di calcifediolo. 0,5 ml di soluzione corrispondono a 15 gocce.

HERCAL 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.

HERCAL è utilizzato negli adulti per il trattamento della carenza di vitamina D nei soli casi in cui risulti necessaria la somministrazione di dosi molto elevate di vitamina D nelle seguenti condizioni:

* Trattamento coadiuvante nella cura dell’osteoporosi
* Nei pazienti con sindrome da malassorbimento (difficoltà nell’assorbire i nutrienti)
* Osteodistrofia (patologia ossea) in pazienti con insufficienza renale
* Come coadiuvante nei problemi ossei provocati da corticosteroidi (antinfiammatori utilizzati nel trattamento di varie patologie).

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

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

Questo medicinale deve essere preso seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista.

Questo medicinale non deve essere preso in dosi maggiori o con frequenza maggiore di quelle prescritte dal medico.

Le dosi variano a seconda delle indicazioni in funzione dei livelli plasmatici di 25-OH-colecalciferolo, del tipo di paziente e delle sue condizioni e della presenza di altre malattie. Il medico terrà conto anche dell’apporto alimentare di vitamina D e l’esposizione al sole. Il medico deve monitorare periodicamente i livelli di calcio e vitamina D, di norma prima dell’inizio del trattamento e a 3 mesi dall’inizio di quest’ultimo.

Adulti

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

Come coadiuvante per il trattamento dell’osteoporosi in pazienti con carenza di vitamina D: si raccomanda la somministrazione di 15 gocce (contenenti 0,266 mg di calcifediolo) al mese per 3-4 mesi;

Come coadiuvante nelle patologie ossee indotte da corticosteroidi: si raccomanda l’assunzione di 15 gocce (0,266 mg di calcifediolo) una volta al mese.

Osteodistrofia renale: si raccomanda l’assunzione di 15 gocce (contenenti 0,266 mg di calcifediolo) una volta alla settimana o ogni due settimane. Durante il trattamento i livelli di vitamina D, calcio, fosforo e PTH devono essere frequentemente monitorati. Se il medico lo riterrà necessario prescriverà forme farmaceutiche a diverso rilascio.

Nei pazienti con sindrome da malassorbimento: 15 gocce (contenenti 0,266 mg di calcifediolo) al mese. Ripetere la dose iniziale una settimana dopo l’avvio del trattamento e proseguire, quindi, con la somministrazione di 15 gocce una volta al mese per quattro mesi. Il medico sottoporrà al regolare controllo dei livelli di Vitamina D.

In alcuni casi il medico potrebbe ritenere necessaria la somministrazione di dosi più elevate o per periodi di tempo più lunghi in funzione del grado di carenza accertato eseguendo i relativi esami del sangue ed i successivi regolari controlli dei corrispondenti livelli.

HERCAL non è raccomandato in bambini e adolescenti.

Nei pazienti con malattia renale cronica, all’uso del medicinale si dovranno accompagnare un monitoraggio periodico del calcio e del fosforo sierico ed idonee misure di prevenzione dell’ipercalcemia.

HERCAL è controindicato durante la gravidanza

**3) COME FUNZIONA HERCAL?**

HERCAL, il cui codice ATC è A11CC06, contiene il principio attivo calcifediolo che appartiene alla classe della vitamina D e analoghi.

Il calcifediolo è un metabolita della Vitamina D3 ottenuto dal metabolismo epatico ed è la forma circolante della vitamina D nel siero. E’ utilizzato per il trattamento delle malattie delle ossa e di malattie che portano a ipocalcemia (bassi livelli di calcio nel sangue).

**4) COME È STATO STUDIATO HERCAL?**

Poiché HERCAL contiene un principio attivo ben noto ed il suo uso nel trattamento della carenza di vitamina D, nel caso siano necessarie dosi molto elevate, nell’osteoporosi (come coadiuvante) e nei problemi ossei provocati da corticosteroidi (come coadiuvante), nella sindrome da malassorbimento e nell’osteodistrofia è consolidato, la ditta ha presentato dati di letteratura scientifica. I numerosi riferimenti bibliografici forniti confermano l’efficacia e la sicurezza del calcifediolo, quando assunto per il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti

nei soli casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi molto elevate di vitamina D, nelle seguenti condizioni:

• come coadiuvante nel trattamento dell’osteoporosi

• nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento

• osteodistrofia renale

• come adiuvante nelle patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.

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

I dati presentati a supporto dell’autorizzazione all’immissione in commercio di HERCAL hanno dimostrato che i benefici per l’uso di HERCAL quando assunto per il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti nei soli casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi molto elevate di vitamina D, nelle seguenti condizioni: come coadiuvante nel trattamento dell’osteoporosi; nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento; osteodistrofia renale; come adiuvante nelle patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi sono superiori ai suoi rischi. Pertanto il rapporto beneficio/rischio è stato considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio di HERCAL. Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con HERCAL si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ HERCAL E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 10, 11, 12 e 15 maggio 2023, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di HERCAL 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.

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

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 HERCAL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A HERCAL**

Il 12 settembre 2023 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di HERCAL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con HERCAL 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 13/12/2023.

**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 Farmaceutici Caber S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale denominato HERCAL il 12 settembre 2023.

HERCAL 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/CE e s.m.i. (domanda di impiego medico ben consolidato).

HERCAL è un medicinale contenente un principio attivo (calcifediolo) noto.

HERCAL, il cui codice ATC è A11CC06, contiene il principio attivo calcifediolo.

Il calcifediolo appartiene alla classe della vitamina D e analoghi.

Il calcifediolo è un farmaco ben noto con comprovata efficacia e sicurezza.

II calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo è il primo metabolita della vitamina D3 risultante, allo stato naturale, dalla trasformazione subita dalla vitamina D3 nel fegato. II calcifediolo è pertanto la forma della vitamina D circolante nel siero e la sua assunzione porta direttamente nell’organismo questo primo metabolita.

HERCAL è utilizzato negli adulti per il trattamento della carenza di vitamina D nei soli casi in cui risulti necessaria la somministrazione di dosi molto elevate di vitamina D nelle seguenti condizioni:

* Trattamento coadiuvante nella cura dell’osteoporosi
* Nei pazienti con sindrome da malassorbimento (difficoltà nell’assorbire i nutrienti)
* Osteodistrofia (patologia ossea) in pazienti con insufficienza renale
* Come coadiuvante nei problemi ossei provocati da corticosteroidi (antinfiammatori utilizzati nel trattamento di varie patologie).

Poiché HERCAL 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 HERCAL 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 del calcifediolo nelle indicazioni terapeutiche proposte.

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 HERCAL 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’**

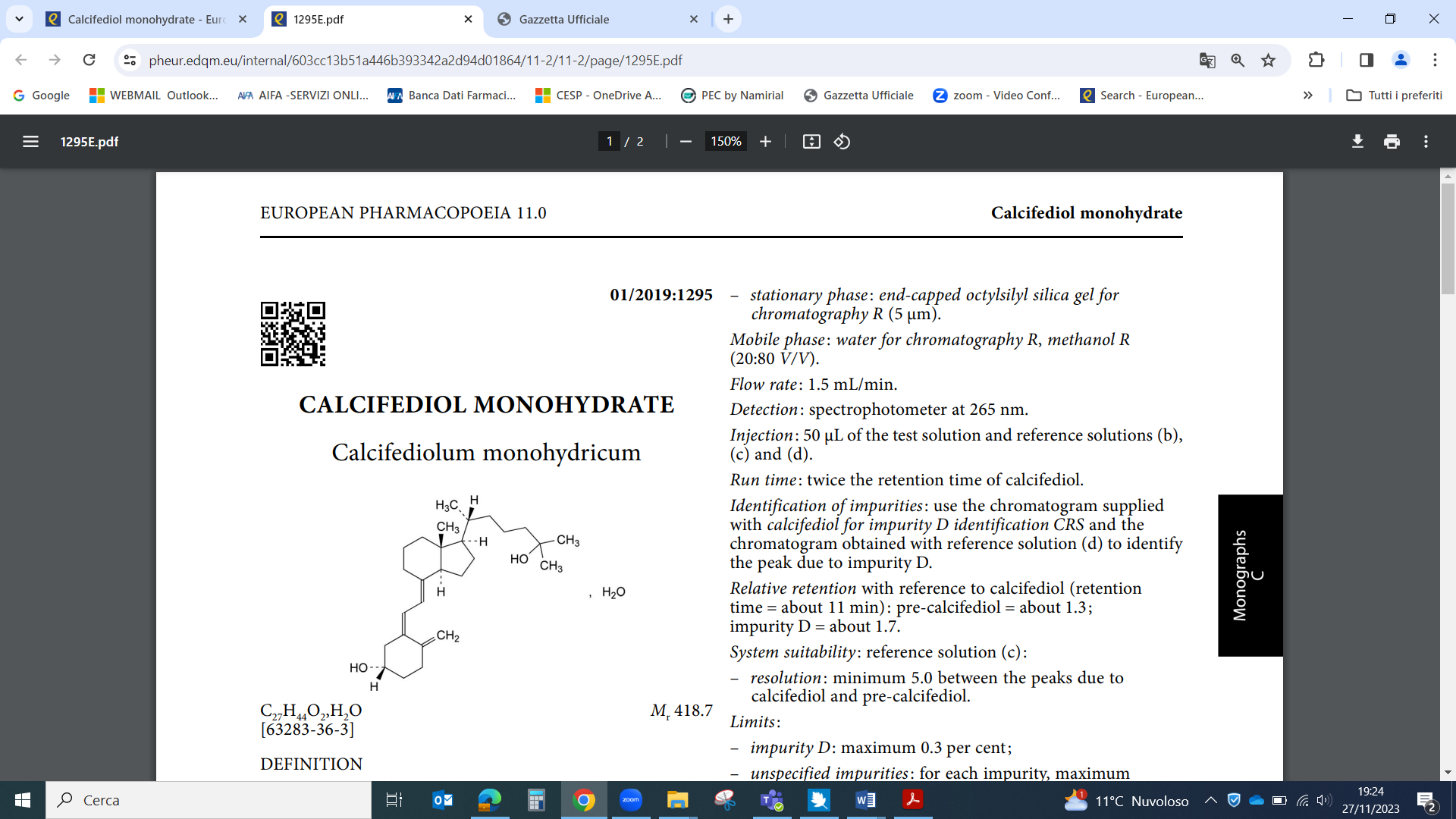
**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Calcifediolo**

Nome chimico:Calcifediolo monoidrato

Nome di Farmacopea Europea: (3S,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,25-diol

monohydrate

Struttura:



Formula molecolare: C27H44O2 ♦ H2O

Peso molecolare: 418.7 g/mol

CAS: [63283-36-3]

Aspetto: cristalli bianchi o quasi bianchi

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in etanolo (96%), solubile in olii grassi

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

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 (un flaconcino di vetro sotto atmosfera di azoto, chiuso da un tappo di gomma e una ghiera di alluminio, posti in una sacca sigillata all’interno di una scatola di cartone). Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di *retest* di 60 mesi se conservato a temperatura inferiore a 25°C sotto atmosfera di azoto.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

HERCAL è disponibile in sotto forma di gocce orali.

Unico eccipiente è il Glicole propilenico (E1520), conforme alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è di origine animale o umana. 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.

Sono stati forniti dati relativi al profilo di impurezze. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart. Le operazioni eseguite e le misure adottate durante la fabbricazione sono idonee a produrre un medicinale di adeguata qualità e stabilità.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e 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**

HERCAL è confezionato in flacone di vetro ambrato, contenente 5 ml di prodotto, munito di contagocce in polietilene incolore, con capsula di chiusura in polietilene a prova di bambino.

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 18 mesi con conservazione a temperatura non superiore a 25°C. Il medicinale deve essere conservato nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce e non deve essere congelato.

Dopo la prima apertura del flacone di HERCAL il medicinale deve essere utilizzato entro 17 mesi; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

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

La qualità di HERCAL è considerata adeguata. Pertanto, dal punto di vista chimico-farmaceutico HERCAL è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di HERCAL 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 HERCAL, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di HERCAL nella forma/dosaggio indicate e per le indicazioni proposte.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

HERCAL è utilizzato negli adulti per il trattamento della carenza di vitamina D nei soli casi in cui risulti necessaria la somministrazione di dosi molto elevate di vitamina D nelle seguenti condizioni:

* Trattamento coadiuvante nella cura dell’osteoporosi
* Nei pazienti con sindrome da malassorbimento (difficoltà nell’assorbire i nutrienti)
* Osteodistrofia (patologia ossea) in pazienti con insufficienza renale
* Come coadiuvante nei problemi ossei provocati da corticosteroidi (antinfiammatori utilizzati nel trattamento di varie patologie).

**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/home).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di HERCAL è ben conosciuta. HERCAL contiene un principio attivo noto. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Efficacia e sicurezza clinica**

L’efficacia e la sicurezza del principio attivo di HERCAL 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 HERCAL, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di HERCAL nella forma/dosaggio indicate e per le indicazioni proposte:

* Trattamento coadiuvante nella cura dell’osteoporosi
* Nei pazienti con sindrome da malassorbimento (difficoltà nell’assorbire i nutrienti)
* Osteodistrofia (patologia ossea) in pazienti con insufficienza renale
* Come coadiuvante nei problemi ossei provocati da corticosteroidi (antinfiammatori utilizzati nel trattamento di varie patologie).

**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 HERCAL.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipercalcemia  Scompenso cardiaco  Interazioni farmacologiche (diuretici tiazidici, glicosidi cardiaci)  Uso in insufficienza renale  Calcolosi calcica  Reazione da ipersensibilità  Sovradosaggio |
| Rischi importanti potenziali | Uso in allattamento  Uso in gravidanza |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

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 HERCAL si può consultare il “*Summary RMP*” allegato.

**Conclusioni**

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

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

Il rapporto beneficio/rischio di HERCAL 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://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).