

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ALLOPURINOLO DOC GENERICI**

(Allopurinolo)

**DOC Generici**

**Numero di AIC: 043337**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Allopurinolo DOC Generici e a cosa serve?**

Allopurinolo DOC Generici è un medicinale contenente il principio attivo allopurinolo ed è disponibile in compresse divisibili contenenti 100 mg e 300 mg di principio attivo.

Allopurinolo DOC Generici è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Zyloric.

Allopurinolo DOC Generici si usa solo negli adulti per il trattamento delle principali manifestazioni cliniche di deposito di acido urico/urati. Queste comprendono: gotta articolare, tofi e/o patologie renali per precipitazione di cristalli o per urolitiasi (cristalli di urato nelle urine).

Tali situazioni si manifestano nella gotta, nella urolitiasi, nelle patologie renali da acido urico e nelle malattie neoplastiche e mieloproliferative con elevato ricambio cellulare, nelle quali si hanno alti livelli di urato, o spontaneamente o in conseguenza di terapia citotossica. Allopurinolo DOC Generici è indicato inoltre per la prevenzione ed il trattamento della litiasi ossalocalcica (calcoli di ossalato e calcio) in presenza di iperuricemia (alti livelli di acido urico nel sangue) e/o iperuricuria (alti livelli di acido urico nelle urine).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Allopurinolo DOC Generici?**

Il medicinale può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg una volta al giorno. Il medico può decidere di aumentare la dose fino ad un massimo di 800 mg al giorno suddivisa in 2-3 somministrazioni giornaliere.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con problemi al fegato e ai reni le dosi possono essere ridotte.

I bambini e gli adolescenti fino a 18 anni non devono assumere questo medicinale per la presenza del colorante giallo tramonto FCF (E110).

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua dopo i pasti.

**3) COME FUNZIONA Allopurinolo DOC Generici?**

Allopurinolo DOC Generici, il cui codice ATC è M04AA01, contiene il principio attivo allopurinolo che è un inibitore di un enzima, la xantina-ossidasi responsabile della trasformazione dell'ipoxantina in xantina e della xantina in acido urico, riducendo, di conseguenza, il livello di acido urico nel sangue e nelle urine.

**4) COME È STATO STUDIATO Allopurinolo DOC Generici?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Allopurinolo DOC Generici?**

Allopurinolo DOC Generici 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’ Allopurinolo DOC Generici E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 16-18 febbraio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zyloric, i benefici di Allopurinolo DOC Generici 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 Allopurinolo DOC Generici?**

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 Allopurinolo DOC Generici.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Allopurinolo DOC Generici**

Il l’8 giugno 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Allopurinolo DOC Generici.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Allopurinolo DOC Generici 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 13.07.2015.

**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 DOC Generici l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Allopurinolo DOC Generici l’8 giugno 2015.

Allopurinolo DOC Generici 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.

Allopurinolo DOC Generici è un medicinale generico contenente il principio attivo allopurinolo presente nel medicinale di riferimento Zyloric, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Allopurinolo DOC Generici, il cui codice ATC è M04AA01, contiene il princio apttivo allopurinolo che è un inibitore della xantina-ossidasi. L'allopurinolo e il suo metabolita principale, l'ossipurinolo, riducono il livello di acido urico nel plasma e nelle urine, inibendo la xantina ossidasi, l'enzima catalizzatore dell'ossidazione dell'ipoxantina in xantina e della xantina in acido urico.

Oltre all'inibizione del catabolismo delle purine, in alcuni pazienti iperuricemici, ma non tutti, la biosintesi *ex novo* delle purine viene depressa tramite l'inibizione a feedback della ipoxantina guanina fosforibosil trasferasi.

Allopurinolo DOC Generici è indicato solo negli adulti per le principali manifestazioni cliniche di deposito di acido urico/urato. Queste comprendono: gotta articolare, tofi e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o per urolitiasi.

Tali situazioni si manifestano nella gotta, nella litiasi uratica e nella nefropatia acuta da acido urico e nelle malattie neoplastiche e mieloproliferative con alto turnover cellulare, nelle quali si hanno alti livelli di urato, o spontaneamente o in conseguenza di terapia citotossica. ALLOPURINOLO DOC Generici è indicato inoltre per la prevenzione ed il trattamento della litiasi ossalocalcica in presenza di iperuricemia e/o iperuricuria.

Poiché Allopurinolo DOC Generici contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zyloric 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 Allopurinolo DOC Generici e quelli del medicinale di riferimento Zyloric.

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 Allopurinolo DOC Generici 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 ALLOPURINOLO**

Nome chimico: ,5-Dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one.

Struttura:



Formula molecolare: C5H4N4O

Peso molecolare: 136.1 g/mol

# CAS: [315-30-0]

# Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: molto poco solubile in acqua e in etanolo 96%. Si scioglie nelle soluzioni diluite degli idrossidi alcalini.

Il principio attivo allopurinolo 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.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento primario è costituito da Sacca in LDPE interna chiara e una sacca in LPDE esterna scura in un fusto in fibra o HMHDPE ed è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Allopurinolo DOC Generici è disponibile in compresse divisibili contenenti 100 mg e 300 mg di allopurinolo. Le compresse da 100 mg sono rotonde biconvesse, di colore da bianco a biancastro, con impresse le diciture “AL” e “100” separate da una linea di frattura su uno dei due lati. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Le compresse da 300 mg sono rotonde biconvesse, di color pesca, con impresse le diciture “AL” e “300” separate da una linea di frattura su uno dei due lati. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Per le compresse da 100 mg gli eccipienti sono i seguenti: lattosio monoidrato, amido di mais, povidone (PVP K-30), Amido di sodio glicolato (tipo A), acqua purificata, amido di mais secco, acido stearico.

Per le compresse da 300 mg gli eccipienti sono i seguenti: lattosio monoidrato, amido di mais, povidone, sodio amido glicolato (tipo A), acido stearico (micronizzato), colorante giallo tramonto FCF (E110).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di colorante giallo tramonto FCF (E110) e amido di mais le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Il solo eccipiente di originale 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 Zyloric.

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**

Allopurinolo DOC Generici 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 Allopurinolo DOC Generici è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Allopurinolo DOC Generici dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Allopurinolo DOC Generici è indicato solo negli adulti per le principali manifestazioni cliniche di deposito di acido urico/urato. Queste comprendono: gotta articolare, tofi e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o per urolitiasi.

Tali situazioni si manifestano nella gotta, nella litiasi uratica e nella nefropatia acuta da acido urico e nelle malattie neoplastiche e mieloproliferative con alto turnover cellulare, nelle quali si hanno alti livelli di urato, o spontaneamente o in conseguenza di terapia citotossica. ALLOPURINOLO DOC Generici è indicato inoltre per la prevenzione ed il trattamento della litiasi ossalocalcica in presenza di iperuricemia e/o iperuricuria.

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

**Farmacologia clinica**

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

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.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (compresse da 300 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 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 14 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 96 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

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi e 31 volontari sani 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 dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ALLOPURINOLO** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 7807.30 | 8854.33 | 88.17 | 81.37– 95.54 |
| **Cmax** | 2250.03 | 2545.03 | 88.40 | 81.45- 95.95 |

*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 Allopurinolo DOC Generici 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 Allopurinolo DOC Generici.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Depressione midollare  Reazioni di ipersensibilità con affetti indesiderati a livello cutaneo (esantema maculo-papulare, sindrome da ipersensibilità, nota anche come DRESS, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica - SSJ/TEN).  Interazione per assunzione contemporanea di 6-mercaptopurina, azatioprina, vidarabina, ciclosporina, didanosina: i livelli plasmatici di questi farmaci possono aumentare fino ad effetti tossici |
| Rischi importanti potenziali | Rischio di sanguinamento per uso concomitante di anticoagulanti cumarinici (ad esempio, warfarin)  Uso in gravidanza |
| Informazioni mancanti | Uso durante l’allattamento |

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 Allopurinolo DOC Generici sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Allopurinolo DOC Generici 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 Allopurinolo DOC Generici 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 Allopurinolo DOC Generici e il medicinale di riferimento Zyloric 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>).