

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DIBASE 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose**

(Colecalciferolo)

**Abiogen Pharma S.p.A.**

**Numero di AIC: 036635**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose. Esso spiega come Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose e a cosa serve?**

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3) ed è disponibile in soluzione orale in flaconi in vetro da 100.000 U.I./2,5 ml.

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose si usa per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose?**

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

La dose raccomandata per gli adulti è 1 contenitore monodose (100.000 U.I.) ogni 2 settimane per 6 settimane. Successivamente il medico potrà prescrivere dosaggi più bassi, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

La somministrazione di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose non è raccomandata nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni e in gravidanza.

Le dosi devono essere assunte per via orale durante i pasti. Il contenitore monodose deve essere utilizzato in un'unica somministrazione, assicurandosi di assumere l’intera dose.

**3) COME FUNZIONA Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose?**

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose, il cui codice ATC è A11CC05, contiene il principio attivo colecalciferolo (Vitamina D3) la cui principale funzione è di assicurare un buon assorbimento di calcio a livello dell’intestino e favorire la corretta mineralizzazione delle ossa.

**4) COME È STATO STUDIATO Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose?**

Sono stati presentati numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano l’efficacia e la sicurezza del colecalciferolo, quando assunto per correggere stati di carenza della vitamina D. Si è tenuto conto delle nuove evidenze scientifiche e delle recenti linee guida europee.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose?**

Il più comune effetto indesiderato riscontrato con Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è un aumento dei livelli di calcio nel sangue e nelle urine.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose 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 (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose?**

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 Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose**

Il **3 agosto 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose 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 01.12.2020

**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 Abiogen Pharma S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose il **3 agosto 2020.**

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose, il cui codice ATC è A11CC05, è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitaminaD3) che viene convertito nella sua forma attiva, tramite due processi di idrossilazione nel fegato e nel rene. Esso svolge un ruolo fondamentale, insieme al paratormone (PTH) e alla calcitonina, nella regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosfato. La Vitamina D3,nella sua forma attiva, favorisce l’assorbimento intestinale di calcio e fosfato e la mineralizzazione dell'osso; a livello del rene inibisce l'escrezione di calcio aumentandone il riassorbimento tubulare. Il rilascio di PTH è inibito direttamente dalla forma biologicamente attiva della vitamina D3 e indirettamente dall’aumentato assorbimento intestinale di calcio.

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è indicato nel trattamento della carenza di vitamina D.

A supporto della richiesta di AIC di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose sono stati forniti dati bibliografici; non sono stati condotti nuovi studi non clinici e clinici, approccio accettabile per un medicinale contenente un principio attivo per il quale è dimostrato un uso consolidato.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie 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. È 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 Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose 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 COLECALCIFEROLO**

Nome chimico: (5Z,7E)-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol

9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol, (3β, 5Z,7E)

Struttura:



Formula molecolare: C27H44O

Peso molecolare: 384.64 g/mol

CAS: [67-97-0]

Aspetto: cristalli bianchi o quasi bianchi

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in etanolo 96%, solubile in trimetilpentano e negli oli grassi. È sensibile all’aria, al calore e alla luce: le soluzioni senza la presenza di un antiossidante sono instabili e devono essere utilizzate immediatamente.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di re-test è definito in 60 mesi con conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, quando confezionato in lattine di alluminio sotto gas inerte poste in scatole di cartone.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è disponibile in soluzione orale in flaconi in vetro da 100.000 U.I./2,5 ml.

L’unico eccipiente è l’olio di oliva raffinato nel quale è solubilizzato il principio attivo: esso è conforme alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

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**

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è confezionato in flaconi di vetro ambrato. 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 2 anni con conservazione a temperatura inferiore a 25° C e nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Il medicinale non deve essere congelato

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di colecalciferolo sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di colecalciferolo.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è utilizzato nel trattamento della carenza di 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://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di colecalciferolo è ben conosciuta pertanto non sono richiesti ulteriori studi.

**Efficacia e sicurezza clinica**

L’overview clinica è stata redatta da un esperto qualificato che ha fornito una rassegna dei dati bibliografici relativi all’efficacia e alla sicurezza del colecalciferolo. Nella valutazione del profilo di efficacia e sicurezza di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose si è tenuto conto delle nuove evidenze scientifiche sull’effetto degli alti dosaggi della vitamina D sulla densità minerale ossea volumetrica e sul rischio di cadute e delle recenti linee guida europee.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È 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 Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose.

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 Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose 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 Dibase 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

La letteratura pubblicata supporta la sicurezza e l’efficacia del medicinale nelle indicazioni proposte.

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>.