

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DIBASE 2000 U.I. capsule rigide**

**DIBASE 6000 U.I. capsule rigide**

(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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide. Esso spiega come Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide e a cosa serve?**

Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3) ed è disponibile in capsule rigide da 2000 U.I. e da 6000 U.I.

Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide si usa per la prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide?**

La dose da assumere e il periodo di trattamento sono diversi se il medicinale è prescritto per la prevenzione o per il trattamento della carenza di vitamina D e sono stabiliti dal medico in funzione dell’età e dello stato del paziente.

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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide non è raccomandata nei bambini di età compresa tra 0 e 12 anni a causa della forma farmaceutica in cui si presenta, per la difficoltà di deglutizione.

Le dosi devono essere assunte per via orale durante i pasti. La capsula deve essere deglutita intera e non deve essere masticata o aperta.

**3) COME FUNZIONA Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide?**

Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide, 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide?**

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

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide?**

Il più comune effetto indesiderato riscontrato con Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è un aumento dei livelli di calcio nel sangue e nelle urine.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide?**

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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide**

Il **27 settembre 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide il **27 settembre 2020.**

Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide, 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è indicato nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D.

A supporto della richiesta di AIC di Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è disponibile in capsule rigide da 2000 U.I. e da 6000 U.I.

Gli eccipienti di Dibase 2.000 U.I. capsule rigide sono: gelatina, titanio biossido (E171) per capsula e banda di sigillatura della capsula e olio di oliva raffinato per il contenuto della capsula.

Gli eccipienti di Dibase 6000 U.I. capsule rigide sono: gelatina, titanio biossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172) per capsula e banda di sigillatura della capsula e olio di oliva raffinato per il contenuto della capsula.

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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è confezionato in blister Pvc/Pvdc-Al. 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 30° 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide è utilizzato nella prevenzione e 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide si è tenuto conto delle recenti raccomandazioni nazionali relative agli adolescenti e alla gravidanza e delle linee guida europee relative alla dose massima cumulativa somministrabile nella fase iniziale di trattamento.

**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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide.

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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Dibase 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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 2000 U.I. capsule rigide e 6000 U.I. capsule rigide 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>.