

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**COLECALCIFEROLO ZENTIVA** **10000 U.I./ml Gocce Orali, soluzione**

**25000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose**

**50000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose**

(Colecalciferolo)

**Zentiva Italia S.r.l.**

**Numero di AIC: 046470**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml Gocce Orali, soluzione, 25.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose e 50.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose. Esso spiega come COLECALCIFEROLO ZENTIVA è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare COLECALCIFEROLO ZENTIVA.

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

**1) CHE COS’È COLECALCIFEROLO ZENTIVA e a cosa serve?**

COLECALCIFEROLO ZENTIVA è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3) ed è disponibile in gocce orali, soluzione, da 10.000 U.I./ml e soluzione orale in contenitori monodose da 25000 e 50.000 U.I..

COLECALCIFEROLO ZENTIVA è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Dibase, già autorizzato in Italia.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione si usa per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D. COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I. soluzione orale in contenitori monodose è indicato per la prevenzione della carenza di vitamina D nell’adulto nei soli casi in cui l’aderenza terapeutica non sia ottenuta mediante la somministrazione giornaliera di bassi dosaggi di colecalciferolo e per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 50.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è indicato per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO COLECALCIFEROLO ZENTIVA?**

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

Il medicinale deve essere assunto per via orale durante i pasti.

La posologia è diversa per COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione, COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose e COLECALCIFEROLO ZENTIVA 50.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose.

Questa differisce, inoltre, a seconda del tipo di indicazione terapeutica (*prevenzione* o *trattamento*) e della fascia di età per la quale è previsto l’utilizzo del medicinale.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione

Una goccia di COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione, contiene 250 U.I. di colecalciferolo.

Le dosi e la durata del trattamento saranno valutate dal medico.

Per gli adulti e gli anziani la dose raccomandata per la prevenzione: è 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D). In presenza di molti fattori di rischio per la carenza di Vitamina D, secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D).

Per il trattamento, la dose raccomandata è: 4 gocce (pari a 1.000 U.I.di vitamina D) al giorno. Il medico stabilirà la dose adeguata per lei e successivamente potrà prescriverle una dose più bassa. Dosi più elevate devono essere adeguate a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 16 gocce al giorno (pari a 4.000 U.I. di vitamina D).

Per i neonati (0-1 anno), le dosi raccomandate sono per la prevenzione: 1-2 gocce (pari a 250-500 UI di vitamina D) al giorno. Per il trattamento: La dose giornaliera non deve superare le 4 gocce al giorno (1.000 U.I.di vitamina D).

Per i Bambini (1-11 anni), la dose raccomandata per la prevenzione è: 1-2 gocce (pari a 250-500 UI di vitamina D) al giorno. Dal secondo anno di vita, in presenza di molti fattori di rischio per la carenza di vitamina D e secondo il giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 3 gocce al giorno (pari a 750 U.I. di vitamina D3). La dose raccomandata per il trattamento è: La dose giornaliera non deve superare le 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I.di vitamina D).

Per gli adolescenti (12-17 anni) la dose raccomandata per la prevenzione è: 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D). Per il trattamento: 4-16 gocce al giorno (pari a 1.000-4.000 U.I. di vitamina D). La dose giornaliera non deve superare le 16 gocce al giorno (pari a 4.000 U.I.di vitamina D).

Il medico stabilirà la dose adeguata e successivamente potrà prescrivere una dose più bassa.

La dose raccomandata per le donne in gravidanza è: 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D) nell’ultimo trimestre. Tuttavia, nelle donne considerate carenti di vitamina D può essere necessaria una dose più elevata (fino a 2.000 U.I. al giorno – 8 gocce).

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose

Per COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose la dose raccomandata per gli adulti è: per la prevenzione 1 contenitore monodose una volta al mese e per il trattamento 1 contenitore monodose una volta a settimana per 8-12 settimane. Il medico stabilirà la dose adeguata e successivamente potrà prescrivere una dose più bassa.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 50000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose

Per COLECALCIFEROLO ZENTIVA 50.000 U.I. soluzione orale in contenitori monodose la dose raccomandata per gli adulti è 1 contenitore monodose (50.000 U.I.) una volta alla settimana 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.

La somministrazione di COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 e 50.000 U.I. soluzione orale non è raccomandata nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni e in gravidanza.

Il contenitore monodose deve essere utilizzato in un'unica somministrazione, assicurandosi di assumere l’intera dose.

**3) COME FUNZIONA COLECALCIFEROLO ZENTIVA?**

COLECALCIFEROLO ZENTIVA, 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 COLECALCIFEROLO ZENTIVA?**

Poiché COLECALCIFEROLO ZENTIVA è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione orale con la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 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’ COLECALCIFEROLO ZENTIVA È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di COLECALCIFEROLO ZENTIVA 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 con nota 96; la nota definisce i pazienti per i quali il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

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

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 COLECALCIFEROLO ZENTIVA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A COLECALCIFEROLO ZENTIVA**

Il **02 febbraio 2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di COLECALCIFEROLO ZENTIVA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con COLECALCIFEROLO ZENTIVA 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 10.11.2021

**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 PHARMEG S.R.L. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale COLECALCIFEROLO ZENTIVA il 02 febbraio 2021.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 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.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA è un medicinale contenente un principio attivo, colecalciferolo, noto e presente nel medicinale di riferimento Dibase autorizzato in Italia da più di 10 anni.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA, 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.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml Gocce Orali, soluzione è utilizzato per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I. soluzione orale in contenitori monodose è indicato per la prevenzione della carenza di vitamina D nell’adulto nei soli casi in cui l’aderenza terapeutica non sia ottenuta mediante la somministrazione giornaliera di bassi dosaggi di colecalciferolo e per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 50.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è indicato per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

Poiché COLECALCIFEROLO ZENTIVA contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Dibase è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché COLECALCIFEROLO ZENTIVA è somministrato come soluzione orale nella stessa composizione del medicinale di rifermento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

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 COLECALCIFEROLO ZENTIVA 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: (1S,3Z)-3-{2-[(1R,3aS,4E,7aR)-7a-methyl-1- [(2R)-6-methylheptan-2-yl]-octahydro-1H- inden-4-ylidene]ethylidene}-4- methylidenecyclohexan-1-ol

Struttura:



Formula molecolare: C27H44O

Peso molecolare: 384.6 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 36 mesi con conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, quando confezionato in flaconi di alluminio sotto gas inerte posti in scatole di cartone corrugato oppure in fiale di vetro sotto vuoto, posizionate in buste di cartone o polietilene sotto vuoto, poste in buste di alluminio.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione è disponibile in una confezione contenente un flacone in vetro ambrato da 10 ml, chiuso con una capsula a prova di bambino in polipropilene ed un contagocce in vetro.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I./2.5 ml e 50.000 U.I./2.5 ml soluzione orale in contenitore monodose sono disponibili in confezioni da 1, 2 o 4 contenitori monodose in vetro ambrato da 2.5 ml, chiusi con una capsula in polipropilene.

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 i diversi 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**

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione è confezionato in un flacone in vetro ambrato da 10 ml, chiuso con una capsula a prova di bambino in polipropilene, la confezione contiene anche un contagocce in vetro.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I./2.5 ml e 50.000 U.I./2.5 ml soluzione orale in contenitore monodose sono confezionati in contenitori monodose in vetro ambrato da 2.5 ml, chiusi con una capsula in polipropilene.

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. Per COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10000 U.I./ml gocce orali, soluzione è stato autorizzato un periodo di validità dopo prima apertura del flacone di 5 mesi.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di COLECALCIFEROLO ZENTIVA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di COLECALCIFEROLO ZENTIVA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto COLECALCIFEROLO ZENTIVA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Dibase è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 10.000 U.I./ml Gocce Orali, soluzione è utilizzato per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 25.000 U.I. soluzione orale in contenitori monodose è indicato per la prevenzione della carenza di vitamina D nell’adulto nei soli casi in cui l’aderenza terapeutica non sia ottenuta mediante la somministrazione giornaliera di bassi dosaggi di colecalciferolo e per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

COLECALCIFEROLO ZENTIVA 50.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose è indicato per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

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

**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 COLECALCIFEROLO ZENTIVA è ben conosciuto; inoltre, per COLECALCIFEROLO ZENTIVA è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto COLECALCIFEROLO ZENTIVA è somministrato come soluzione orale, con la stessa composizione del medicinale di riferimento.

**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 COLECALCIFEROLO ZENTIVA.

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 COLECALCIFEROLO ZENTIVA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

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>.