

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**COLECALCIFEROLO DOC**

**10.000 U.I. capsule molli**

**25.000 U.I. capsule molli**

**50.000 U.I. capsule molli**

**100.000 U.I. capsule molli**

Colecalciferolo

**DOC GENERICI S.R.L**

**Numero di AIC: 042754**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per **COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I.**, **25.000 U.I**., **50.000 U.I., 100.000 U.I.,** capsule molli.

Esso spiega come **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli, nei diversi dosaggi, è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli, i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È COLECALCIFEROLO DOC capsule molli e a cosa serve?**

**COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3).

**COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I.** capsule molli, si usa per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti.

**COLECALCIFEROLO DOC 25.000 U.I.** capsule molli si usa per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto e 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.

**COLECALCIFEROLO DOC 50.000 U.I.** e **COLECALCIFEROLO DOC 100.000 U.I.** capsule molli si usa per il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

**Popolazione pediatrica**

La formulazione in capsule molli non è adatta per l’uso nella popolazione pediatrica. La soluzione orale è la formulazione preferibile per l’uso in questa popolazione

**Donne in gravidanza**

L’uso di COLECALCIFEROLO DOC capsule molli nei dosaggi proposti non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici.

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

Il medicinale in tutti i suoi dosaggi può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

La modalità di assunzione è diversa peri vari dosaggi.

Questa differisce inoltre a seconda del tipo di indicazione terapeutica (*prevenzione* o *trattamento*) per il quale è previsto l’utilizzo del medicinale.

Per il trattamento, la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo.

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.

**Modalità di assunzione per COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I.** capsule molli:

*Prevenzione*

Nel caso della prevenzione della carenza di vitamina D3, la dose giornaliera raccomandata di COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I. capsule molli, è di 1 capsula ogni due settimane. In caso di fattori di rischio multipli, secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 1 capsula una volta a settimana.

*Trattamento*

Per il trattamento la dose raccomandata è di 1 capsula una volta a settimana per 1-3 mesi.

**Modalità di assunzione per COLECALCIFEROLO DOC 25.000 U.I.** capsule molli

*Prevenzione*

Nel caso della prevenzione della carenza di vitamina D3, la dose giornaliera raccomandata è di 1 capsula una volta al mese.

*Trattamento:*

Per il trattamento la dose raccomandata è di 1 capsula una volta a settimana per 8-12 settimane.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

**Modalità di assunzione di COLECALCIFEROLO DOC 50.000 U.I.** capsule molli

*Trattamento:*

La dose raccomandata è di 1 capsula una volta a settimana per un massimo di 6 settimane.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

**Modalità di assunzione di COLECALCIFEROLO DOC 100.000 U.I.** capsule molli

*Trattamento:*

La dose raccomandata è di 1 capsula (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese fino ad un massimo di 3 mesi.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

**3) COME FUNZIONA COLECALCIFEROLO DOC?**

**COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli, 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) COM’È STATO STUDIATO COLECALCIFEROLO DOC?**

Sono stati presentati numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano l’efficacia e la sicurezza del colecalciferolo, quando assunto per prevenire e/o 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 COLECALCIFEROLO DOC?**

Il più comune effetto indesiderato riscontrabile con **COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I.** **25.000 U.I.**, **50.000 U.I.,**  **100.000 U.I.** capsule molli, è un aumento dei livelli di calcio nel sangue e nelle urine.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli, si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ COLECALCIFEROLO DOC CAPSULE MOLLI, È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) nella riunione del 9, 10, 11 dicembre 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli, 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 COLECALCIFEROLO DOC CAPSULE MOLLI?**

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 DOC** capsule molli.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli

Il 15 aprile 2021 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di COLECALCIFEROLO DOC capsule molli.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con COLECALCIFEROLO DOC capsule molli, si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 19.10.2021

**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 DOC GENERICI S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli il 15 aprile 2021.

**COLECALCIFEROLO DOC** capsule mollipuò 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.

**COLECALCIFEROLO DOC**, 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 DOC 10 000 U.I.** capsule molli, si usa per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti.

**COLECALCIFEROLO DOC 25 000 U.I.** capsule molli, si usa per il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti e 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.

**COLECALCIFEROLO DOC 50.000 U.I.** e **100.000 U.I** capsule molli in si usa per il solo trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

A supporto della richiesta di AIC di **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli 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 COLECALCIFEROLO DOC 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’**

**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. La sostanza attiva è confezionata in lattine di alluminio sotto gas inerte poste in scatole di cartone.

Il periodo di retest per il prodotto confezionato è di 60 mesi con conservazione a temperatura compresa tra i 2°C e gli 8°C.

**II.2 PODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

**COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I.** capsule molli, è disponibile in confezione da 4 e da 8 capsule in blister PVC/PVDC/Al.

**COLECALCIFEROLO DOC 25.000 U.I**. capsule molli, è disponibile in confezione da 2 e da 4 capsule in blister PVC/PVDC/Al.

**COLECALCIFEROLO DOC 50.000 U.I.** capsule molli, è disponibile in confezione da 2 e da 4 capsule in blister PVC/PVDC/Al.

**COLECALCIFEROLO DOC 100.000 U.I.** capsule molli, è disponibile in confezione da 2 e da 4 capsule in blister PVC/PVDC/Al.

Gli eccipienti utilizzati sono Olio di oliva raffinato, Gelatina, Glicerolo, Titanio diossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172).

Non vi sono eccipienti ottenuti 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**

**COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I.** capsule molli, è disponibile in confezione da 4 o d 8 capsule in blister PVC/PVDC/Al.

**COLECALCIFEROLO DOC 25.000 U.I.**, **50.000 U.I.** **e 100.000 U.I.** capsule molli, sono disponibili in confezione da 2 o da 4 capsule in blister PVC/PVDC/Al.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti dei confezionamenti primari utilizzati, che sono adeguati per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida ed i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati è stato autorizzato per **COLECALCIFEROLO DOC 10.000 U.I., 25.000 U.I., 50.000 U.I., 100.000 U.I.** capsule molli un periodo di validità di 12 mesi.

Il medicinale deve esser conservato a temperatura non superiore ai 25° C.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli, 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**

**COLECALCIFEROLO DOC 10 000 U.I.** capsule molli si usa per la prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

**COLECALCIFEROLO DOC 25.000 U.I.** capsule molli in si usa per il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto e 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.

**COLECALCIFEROLO DOC 50.000 U.I.** e **100.000 U.I.** capsule molli si usa per il solo 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/home>).

**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 **COLECALCIFEROLO DOC** capsule molli si è tenuto conto delle recenti raccomandazioni nazionali relative agli adolescenti e alla gravidanza e delle 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 COLECALCIFEROLO DOC capsule molli.

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 DOC capsule molli sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di COLECALCIFEROLO DOC capsule molli 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 DOC capsule molli 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/home>).