

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**VITAMINA D3 S.A.L.F.**

Colecalciferolo

**S.A.L.F. S.p.A.**

**Numero di AIC: 045891**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per VITAMINA D3 S.A.L.F.. Esso spiega come VITAMINA D3 S.A.L.F. è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare VITAMINA D3 S.A.L.F..

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di VITAMINA D3 S.A.L.F. i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È VITAMINA D3 S.A.L.F. E A COSA SERVE?**

VITAMINA D3 S.A.L.F. è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo ed è disponibile come soluzione iniettabile da 100.000 U.I./ml e da 300.000 U.I./ml.

VITAMINA D3 S.A.L.F. è indicato per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO VITAMINA D3 S.A.L.F.?**

VITAMINA D3 S.A.L.F. può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio.

Il medicinale deve essere iniettato per via intramuscolare.

La posologia viene adattata a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale. 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.

A titolo puramente indicativo si fornisce il seguente schema posologico.

VITAMINA D3 S.A.L.F. 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile

1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese fino ad un massimo di 3 mesi.

VITAMINA D3 S.A.L.F. 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile

1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3).

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

**3) COME FUNZIONA VITAMINA D3 S.A.L.F.?**

VITAMINA D3 S.A.L.F., il cui codice ATC è A11CC05 contiene il principio attivo colecalciferolo (Vitamina D3) la cui principale funzione è di correggere una situazione carenziale e contestualmente di aumentare l’assorbimento di calcio a livello dell’intestino.

**4) COME È STATO STUDIATO VITAMINA D3 S.A.L.F.?**

VITAMINA D3 S.A.L.F. è un medicinale essenzialmente simile al medicinale di riferimento DIBASE autorizzato con gli stessi dosaggi da 100.000 U.I./ml e 300.000 UI./ml.

La composizione quali-quantitativa del VITAMINA D3 S.A.L.F. in termini di p.a. è identica a quella del prodotto di riferimento. VITAMINA D3 S.A.L.F. come DIBASE presenta il colecalciferolo disciolto in soluzione oleosa (in olio di oliva), ma VITAMINA D3 S.A.L.F. presenta una concentrazione maggiore di trigliceridi a catena media, aggiunti al fine di incrementare la solubilità del principio attivo. Uno studio comparativo *in vitro*, non ha mostrato differenze in termini di densità e viscosità delle soluzioni sia alla temperatura ambiente che alla temperatura corporea dell’uomo, pertanto non sono attese differenze clinicamente rilevanti tra VITAMINA D3 S.A.L.F. e DIBASE in termini di rilascio di colecalciferolo dal sito di iniezione e nel profilo di efficacia e sicurezza.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI VITAMINA D3 S.A.L.F.?**

VITAMINA D3 S.A.L.F. è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con VITAMINA D3 S.A.L.F. si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ VITAMINA D3 S.A.L.F. E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 5, 6 e 7 Luglio 2023, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente i benefici di VITAMINA D3 S.A.L.F. 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 in Cnn.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI VITAMINA D3 S.A.L.F.?**

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 VITAMINA D3 S.A.L.F..

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A VITAMINA D3 S.A.L.F.**

Il **17.11.2023** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di VITAMINA D3 S.A.L.F..

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con VITAMINA D3 S.A.L.F. 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 23/11/2023.

**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 S.A.L.F. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale VITAMINA D3 S.A.L.F. il 17.11.2023.

VITAMINA D3 S.A.L.F. 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.

VITAMINA D3 S.A.L.F. è un medicinale essenzialmente simile al medicinale di riferimento DIBASE, autorizzato in Italia da più di 10 anni

VITAMINA D3 S.A.L.F., 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.

VITAMINA D3 S.A.L.F. è utilizzato per il trattamento della carenza di vitamina D nell’adulto.

Poiché VITAMINA D3 S.A.L.F. contiene un principio attivo noto, ed è essenzialmente simile al prodotto di riferimento DIBASE, 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 VITAMINA D3 S.A.L.F. è somministrato come soluzione oleosa iniettabile, contenente lo stesso principio attivo e alla stessa concentrazione di DIBASE, ed avendo dimostrato con uno studio comparativo della densità e della viscosità sia alla temperatura ambiente che alla temperatura corporea dell’uomo che le differenze in eccipienti tra i due medicinali non hanno impatto sul rilascio del colecalciferolo, è stata concessa 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 regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

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 VITAMINA D3 S.A.L.F. contiene il principio attivo noto calciferolo presente in medicinali autorizzati ed è un medicinale generico. 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-secocholesta 5,7,10(19)-trien-3-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.

Il principio attivo 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 (CEP).

Tutti gli aspetti di produzione e controllo, stabilità e confezionamento, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il CEP riporta un periodo di retest di 36 mesi quando il colecalciferolo è conservato ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, sia in bottiglie di alluminio sotto gas inerte poste in scatole di cartone ondulato, sia in fiale di vetro sotto vuoto poste in un cartone o in un sacchetto di polietilene sotto vuoto posto in un sacchetto di alluminio.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

VITAMINA D3 S.A.L.F. è disponibile come soluzione iniettabile nei dosaggi da 100.000 U.I./ml e 300.000 U.I./ml.

Il colecalcalciferolo presente in VITAMINA D3 S.A.L.F. viene prodotto in una forma concentrata in un olio grasso vegetale costituito da trigliceridi a catena media e DL-alfa-Tocoferolo, utilizzato come antiossidante, successivamente diluita in olio di oliva raffinato.

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**

VITAMINA D3 S.A.L.F. è confezionato in fiale in vetro ambrato di tipo I. Ogni confezione relativa ai dosaggi da 100.000 U.I./ml e 300.000 U.I./ml contiene 5 fiale.

**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 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 VITAMINA D3 S.A.L.F. è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di VITAMINA D3 S.A.L.F. dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto VITAMINA D3 S.A.L.F. contiene un principio attivo noto, presente nel medicinale di riferimento, autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del colecalciferolo sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici.

1. **ASPETTI CLINICI**

VITAMINA D3 S.A.L.F. 100.000 U.I./ml e VITAMINA D3 S.A.L.F. 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile sono utilizzati per il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti.

**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 colecalciferolo è ben conosciuto; inoltre, poiché il colecalciferolo viene somministrato per via intramuscolare in soluzione oleosa e poiché la composizione quali-quantitativa del VITAMINA D3 S.A.L.F. in termini di p.a. è identica a quella del prodotto di riferimento DIBASE è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto, anche alla luce del fatto che le differenze di composizione in eccipienti non hanno impatto sull’efficacia e sulla sicurezza come dimostrato da studi comparativi *in vitro*.

**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 VITAMINA D3 S.A.L.F..

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipercalcemia  Ipercalciuria  Ipersensibilità |
| Rischi importanti potenziali | Teratogenicità |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

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 VITAMINA D3 S.A.L.F. sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di VITAMINA D3 S.A.L.F. 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 VITAMINA D3 S.A.L.F. 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>).