

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**COLECALCIFEROLO FG**

(Colecalciferolo)

**FG**

**Numero di AIC: 043935**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Colecalciferolo FG e a cosa serve?**

Colecalciferolo FG è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3) ed è disponibile in soluzione orale in contenitori monodose da 25.000 U.I/2.5 ml e in gocce orali alla concentrazione di 10.000 U.I./ml.

Colecalciferolo FG si usa per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D3, determinata da diverse cause. Tra queste la ridotta capacità di sintesi da parte dell’organismo per insufficiente esposizione al sole, scarsa assunzione della vitamina con gli alimenti. Alcuni soggetti sono maggiormente predisposti alla carenza (anziani, donne in gravidanza o allattamento, bambini nella prima infanzia).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Colecalciferolo FG?**

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

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 600.000 U.I. all’anno.

**3) COME FUNZIONA Colecalciferolo FG?**

Colecalciferolo FG, il cui codice ATC è A11CC05, contiene il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3) che favorisce l’assorbimento intestinale di calcio e la sua fissazione sulle ossa, aumentandone la densità e la resistenza. La vitamina D è importante anche per altri organi, come polmoni, cuore, muscoli.

**4) COME È STATO STUDIATO Colecalciferolo FG?**

Sono stati presentati numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia del colecalciferolo, quando assunto per prevenire e correggere stati di carenza della vitamina D.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Colecalciferolo FG?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con Colecalciferolo FG sono disturbi gastrointestinali (costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea) e un aumento dei livelli di calcio nel sangue e nelle urine.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Colecalciferolo FG si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ Colecalciferolo FG E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Colecalciferolo FG 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 FG?**

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 FG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Colecalciferolo FG**

Il 29 novembre 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Colecalciferolo FG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Colecalciferolo FG 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 22.09.2017

**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 FG l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Colecalciferolo FG il 29 novembre 2017.

Colecalciferolo FG 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.

Colecalciferolo FG, il cui codice ATC è A11CC05, è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitaminaD3) che è la forma biologicamente attiva della vitamina D: esso favorisce l’assorbimento intestinale di calcio e di fosfati e ne favorisce la fissazione sul tessuto osseo povero di calcio, aumentandone la densità e la resistenza; a livello del rene, la vitamina D diminuisce l’escrezione di calcio e fosfati, aumentandone il riassorbimento tubolare. Il rilascio di paratormone è inibito direttamente dall’attività della vitamina D e, indirettamente, dall’aumento dell’assorbimento intestinale di calcio.

Colecalciferolo FG è indicato nella prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

A supporto della richiesta di AIC di Colecalciferolo FG 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. 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 Colecalciferolo FG 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: (5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-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. E’ 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 ai due produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea ad eccezione del confezionamento e del retest period. Il principio attivo è confezionato in un fustino di alluminio, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici, insufflato con azoto. Sono stati, inoltre. Forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto. Sulla base di questi dati, È stato approvato un retest period di 36 mesi con conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Colecalciferolo FG è disponibile in soluzione orale in contenitori monodose da 25.000 U.I./2.5 ml e in gocce orali alla concentrazione di 10.000 U.I./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 tutti i 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 FG è confezionato in contenitori 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, per entrambi i dosaggi è stato autorizzato un periodo di validità di 6 mesi; le gocce orali devono essere utilizzate entro 5 mesi dalla prima apertura del flacone.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Colecalciferolo FG è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Colecalciferolo FG 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 FG è utilizzato nella prevenzione e 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**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Colecalciferolo FG è ben conosciuto. L’overview clinica è stata redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici relativi alla sicurezza e all’efficacia di colecalciferolo.

**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 Colecalciferolo FG.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Rischi importanti identificati** | Ipersensibilità al principio attivo o all’olio di oliva raffinato  Aumento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva in pazienti con sarcoidosi o altre malattie granulomatose  Alterazione del metabolismo della vitamina D in caso di insufficienza renale  Interazione con anticonvulsivanti o barbiturici  Interazione con diuretici tiazidici  Interazione con glucocorticosteroidi  Interazione con farmaci contenenti la digitale (rischio di aritmia)  Gravidanza ed allattamento  Diminuzione dell’assorbimento di vitamina D se somministrato con clostiramina, colestipolo e orlistat  Possibile potenziamento dell’azione del warfarin |
| **Rischi importanti potenziali** | Ipercalcemia  Ipercalciuria  Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi)  Uso in soggetti con insufficienza renale  Peggioramento dell’ipervitaminosi |
| **Informazioni mancanti** | Nessuno |

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 FG sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Colecalciferolo FG 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 FG 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>.