

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ZIBENAK**

(Colecalciferolo)

**Istituto Biochimico Nazionale Savio**

**Numero di AIC: 043474**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Zibenak è un medicinale contenente il principio attivo colecalciferolo (vitamina D3) ed è disponibile in soluzione orale in contenitori monodose da 25.000 U.I. e da 50.000 U.I. e in flacone multidose con siringa dosatrice da 25.000 U.I./2,5 ml. E’ disponibile, inoltre, in gocce orali alla concentrazione di 10.000 U.I./ml.

Zibenak si usa per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D, 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 Zibenak?**

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 Zibenak?**

Zibenak 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 Zibenak?**

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 Zibenak?**

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

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

**6) PERCHE’ Zibenak E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 23-25 marzo 2015 e del 7-9 marzo 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Zibenak 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 (gocce orali, soluzione orale in contenitori monodose: A; soluzione orale in flacone multidose: classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Zibenak.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Zibenak**

Il 14 aprile 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle gocce orali e della soluzione orale in contenitori monodose.

Il 22 marzo 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio della soluzione orale in flacone multidose.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Zibenak 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 09.07.2015.

**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 all’Istituto Biochimico Nazionale Savio l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per le gocce orali e la soluzione orale in contenitori monodose del medicinale Zibenak il 14 aprile 2015. Il 22 marzo 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio della soluzione orale in flacone multidose.

Zibenak 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.

Zibenak è un medicinale, il cui codice ATC è A11CC05, 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 diminuisse 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.

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

A supporto della richiesta di AIC di Zibenak 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 Zibenak 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 Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea

Ad eccezione del confezionamento primario e della stabilità, gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è un contenitore di alluminio.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Zibenak è disponibile in soluzione orale in contenitori monodose da 25.000 U.I. e da 50.000 U.I. e in flacone multidose con siringa dosatrice da 25.000 U.I./2,5 ml. E’ disponibile, inoltre, 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**

Zibenak è confezionato in contenitori di vetro ambrato. La soluzione orale è contenuta in contenitori monodose e in flacone multidose provvisto di siringa dosatrice; il flacone delle gocce orali è provvisto di contagocce. 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 18 mesi con conservazione a temperatura non superiore a 30°C. Le gocce orali devono essere utilizzate entro 5 mesi dalla prima apertura del flacone. La soluzione orale in flacone multidose deve essere utilizzata entro 6 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 Zibenak è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Zibenak 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**

Zibenak 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 Zibenak 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 Zibenak.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipercalcemia  Ipercalciuria |
| Rischi importanti potenziali | Teratogenicità |
| Informazioni mancanti | Non applicabile |

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 Zibenak sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Zibenak 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 Zibenak 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>).