

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vedrop 50 mg/ml soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 50 mg di d-alfa-tocoferolo, in forma di tocofersolan, corrispondente a 74,5 UI di tocoferolo.

### Eccipienti

Ogni ml contiene 6 mg di sodio metil paraidrossibenzoato (E219), 4 mg di sodio etile paraidrossibenzoato (E215) e 0,18 mmoli (4,1 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione di colore giallo chiaro, leggermente viscosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vedrop è indicato nella deficienza di vitamina E dovuta a malassorbimento digestivo nei pazienti pediatrici con colestasi cronica congenita o colestasi cronica ereditaria, dalla nascita (neonati a termine) fino a 18 anni di età.

### 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Il trattamento con Vedrop deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti che soffrono di colestasi cronica congenita o colestasi cronica ereditaria.

La biodisponibilità della vitamina E di Vedrop differisce da quella di altri medicinali. La dose deve essere prescritta in mg di d-alfa-tocoferolo in forma di tocofersolan. Il livello plasmatico di vitamina E deve essere monitorato mensilmente almeno nei primi mesi di terapia, dopodiché a intervalli regolari e la dose regolata di conseguenza, se necessario.

### Posologia

La dose giornaliera totale raccomandata nei pazienti pediatrici che soffrono di colestasi cronica congenita o di colestasi cronica ereditaria è 0,34 ml/kg/die (17 mg/kg di d-alfa-tocoferolo in forma di tocofersolan). La dose deve essere prescritta in ml.

La dose deve essere aggiustata in base al livello plasmatico di vitamina E.

Per calcolare la dose di Vedrop da somministrare, dividere la dose prescritta di d-alfa-tocoferolo (in mg) per 50. Il risultato è il volume di Vedrop in ml:

$$\text{Dose di Vedrop (in ml)} = \frac{\text{dose di d-alfa-tocoferolo (in mg)}}{50}$$

La seguente tabella illustra il volume di soluzione orale in funzione del peso dei pazienti.

Peso (kg)	Volume di soluzione orale (ml)
3	1,0
4	1,4
5	1,7
6	2,0
7	2,4
8	2,7
9	3,1
10	3,4
15	5,1

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione epatica o renale

L'esperienza con la terapia a base di tocofersolan nei pazienti affetti da compromissione renale o compromissione epatica sottostante non ha dimostrato la necessità di adattare il regime posologico di Vedrop (vedere paragrafo 4.4).

##### Metodo di somministrazione

Vedrop viene somministrato per via orale con o senza acqua. Le siringhe orali da 1 ml o 2 ml incluse nel contenitore sono concepite per aiutare a misurare la dose esatta in conformità con la posologia prescritta.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Vedrop non deve essere usato nei neonati prematuri.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché è stato riportato che alte dosi di vitamina E aumentano la tendenza all'emorragia nei pazienti con deficienza di vitamina K o sotto trattamento anti-vitamine K per via orale, si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina e il rapporto normalizzato internazionale (*International Normalised Ratio*, INR). Può essere necessario un'eventuale aggiustamento della dose di anticoagulante orale durante e dopo il trattamento con Vedrop.

Poiché i dati sui pazienti con compromissione renale sono limitati, Vedrop deve essere somministrato con attenzione e sotto stretto monitoraggio della funzione renale nei pazienti con compromissione renale, ad es. pazienti disidratati (vedere paragrafo 4.2).

Vedrop deve essere somministrato con attenzione nei pazienti con compromissione epatica sottostante e sotto stretto monitoraggio delle funzioni epatiche in tali pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Vedrop contiene sodio metil paraidrossibenzoato (E219) e sodio etile paraidrossibenzoato (E215) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene sodio. Ciò va considerato dai pazienti che seguono un'alimentazione povera di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Si raccomanda di monitorare la funzione di coagulazione durante la somministrazione con trattamento anti-vitamine K (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'inibizione del trasportatore Glicoproteina-P, tocofersolan può inoltre potenziare l'assorbimento intestinale di altre vitamine liposolubili concomitanti (A, D, E, K) o di medicinali altamente lipofili (come steroidi, antibiotici, antistaminici, ciclosporina, tacrolimus). Perciò, si raccomanda il monitoraggio continuo e, se necessario, la aggiustamento delle dosi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Per tocofersolan non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se tocofersolan sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione di tocofersolan nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione di continuare/sospendere l'allattamento o di continuare/sospendere la terapia con Vedrop deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia a base di tocofersolan per la donna.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vedrop non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune riportata durante il trattamento è la diarrea.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono indicate qui di seguito, in base al sistema di classificazione per sistemi e organi (SOC) e in base alla frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> diarrea <i>Non nota:</i> dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune:</i> alopecia, prurito, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune:</i> astenia, emicrania
Esami diagnostici	<i>Non comune:</i> sodio sierico anomalo, potassio sierico anomalo, aumento delle transaminasi

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Alte dosi di vitamina E importanti possono causare diarrea, dolore addominale e altri disturbi di natura gastrointestinale.

In caso di sovradosaggio deve essere proposto un trattamento sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamine, Altre preparazioni a base di vitamina pura; codice ATC: A11HA08

La vitamina E è il principale antiossidante liposolubile presente nell'organismo. Agisce come molecola che interrompe la catena di reazioni dei radicali liberi, arrestando la perossidazione degli acidi grassi polinsaturi ed è coinvolta nel mantenimento della stabilità e dell'integrità delle membrane cellulari.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Questo significa che a causa della rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

Il principio attivo d-alfa-tocoferolo-polietilenglicole 1000 succinato (tocofersolan) è un profarmaco; il metabolita attivo è d-alfa-tocoferolo. A basse concentrazioni, tocofersolan forma micelle che potenziano l'assorbimento di lipidi non polari, quali le vitamine liposolubili. La sua concentrazione micellare critica è bassa (da 0,04 a 0,06 mmol/l).

L'idrolisi di tocofersolan avviene nel lume intestinale. Assorbita dalle cellule, la frazione di alfa-tocoferolo appare in chilomicroni nella linfa in maniera identica alla vitamina E assorbita dalla dieta. L'assorbimento cellulare non necessita di recettori, proteine di legame o processi metabolici e non avviene per pinocitosi.

L'assorbimento di tocofersolan deuterato ha mostrato un profilo normale nelle lipoproteine: l'alfa-tocoferolo ha registrato un picco inizialmente in chilomicroni, quindi nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e infine nelle lipoproteine a bassa densità (LDL) e le lipoproteine ad alta densità (HDL), e la scomparsa in porzioni delle curve era parallela a quelle nei soggetti di controllo.

Uno studio su 12 volontari sani ha comparato tocofersolan con una vitamina E di riferimento miscibile in acqua dopo una dose singola di carico orale di 1200 UI. La biodisponibilità relativa di tocofersolan tendeva ad essere superiore ( $F_{rel}$  di  $1,01 \pm 1,74$ ) con  $AUC_{0-t}$  di  $0,383 \pm 0,203 \mu M \cdot h/mg$ ,  $C_{max}$  di  $0,013 \pm 0,006$ ,  $t_{max}$  di 6,0 h (6,0 – 24,0), e  $t_{1/2}$  di 29,7 h (16,0 – 59,5).

In uno studio analogo tocofersolan ha mostrato una biodisponibilità superiore rispetto alla vitamina E di riferimento miscibile in acqua in pazienti pediatriche con colestasi cronica (n=6), l'assorbimento è stato significativamente superiore sia sull'aumento massimo di concentrazione plasmatica ( $p=0,008$ ) sia sull'AUC ( $p=0,0026$ ).

#### Distribuzione

Posta principalmente sulle membrane cellulari, nel mitocondrio e nei microsomi, la vitamina E è distribuita in maniera ubiquitaria (globuli rossi, cervello, muscoli, fegato, piastrine) e i tessuti grassi ne sono il serbatoio principale.

#### Eliminazione

La vitamina E viene eliminata principalmente nella bile (75%) e nelle feci, sia come tocoferolo libero che come forme ossidate. L'urina rappresenta una via di eliminazione minore della vitamina E (come glucuroconiugato).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici in letteratura non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Potassio sorbato  
Sodio metil paraidrossibenzoato (E219)  
Sodio etile paraidrossibenzoato (E215)  
Glicerolo  
Disodio fosfato dodecaidrato.  
Acido cloridrico concentrato  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 1 mese.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro marrone tipo III con tappo a vite a prova di bambino in HDPE e guarnizione in LDPE.. Siringhe per uso orale con alloggiamento in LDPE e pistone in polistirolo. Ogni bottiglia contiene 10 ml, 20 ml o 60 ml di soluzione orale.

Le scatole contengono:

- un flacone da 10 ml e una siringa orale da 1 ml
- un flacone da 20 ml e una siringa orale da 1 ml
- un flacone 60 ml e una siringa orale da 2 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le dosi da somministrare devono essere estratte del flacone usando le siringhe orali in dotazione nella confezione.

La siringa orale da 1 ml è graduata da 0,05 a 1 ml in intervalli di 0,05 ml. Una graduazione della siringa orale da 1 ml corrisponde a 2,5 mg di d-alfa-tocoferolo in forma di tocofersolan.

La siringa orale da 2 ml da 0,1 a 2 ml in intervalli di 0,1 ml. Una graduazione della siringa orale da 2 ml corrisponde a 5 mg di d-alfa-tocoferolo in forma di tocofersolan.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/533/001 flacone da 10 ml  
EU/1/09/533/002 flacone da 20 ml  
EU/1/09/533/003 flacone da 60 ml

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2009  
Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**



## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francia

o

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30, rue des Peupliers  
F-92000 Nanterre  
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni concernenti l'efficacia e la sicurezza del prodotto nei pazienti affetti da colestasi cronica congenita o colestasi ereditaria.	Annualmente, simultaneamente alla presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Agenzia Italiana del Farmaco