

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Calcitriolo Teva 0,25 microgrammi capsule

Calcitriolo Teva 0,5 microgrammi capsule

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula contiene calcitriolo 0,25 microgrammi.

Ogni capsula contiene calcitriolo 0,5 microgrammi.

#### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni capsula contiene 10,73 mg di sorbitolo (E420).

Ogni capsula contiene 10,79 mg di sorbitolo (E420).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule, molli.

Capsule molli di gelatina opache, gialle, ovali con impresso 0,25.

Capsule molli di gelatina opache, verdi, oblunghe con impresso 0,5.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Osteoporosi post-menopausale accertata.

Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi.

Iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica da moderata a grave (pre-dialisi).

Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che post-chirurgico.

Pseudoipoparatiroidismo.

Rachitismo vitamina D-dipendente.

Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La dose di calcitriolo deve essere attentamente regolata per ciascun paziente sulla base della risposta biologica così da evitare l'ipercalcemia.

La terapia con calcitriolo deve sempre essere iniziata con la dose più bassa possibile e il dosaggio non deve essere incrementato senza un attento monitoraggio del calcio sierico (vedere "Monitoraggio dei pazienti").

L'efficacia del trattamento dipende in parte da un adeguato apporto giornaliero di calcio, che, se necessario, può essere aumentato mediante variazioni della dieta o con integratori.

Poiché calcitriolo favorisce l'assorbimento del calcio da parte del tratto gastrointestinale, in alcuni pazienti in terapia con questo farmaco è possibile mantenere un apporto inferiore di calcio. Nei pazienti inclini a sviluppare ipercalcemia potrebbero essere necessarie soltanto basse dosi di calcio e nessuna supplementazione.

#### Monitoraggio dei pazienti

Gli esami diagnostici di routine necessari comprendono le determinazioni sieriche di calcio, fosforo, magnesio e fosfatasi alcalina, nonché del contenuto di calcio e fosfato nelle urine delle 24 ore. Durante la fase di stabilizzazione del trattamento con calcitriolo il controllo della calcemia deve essere eseguito almeno due volte alla settimana. Una volta stabilito il dosaggio ottimale di calcitriolo, è sufficiente eseguire un controllo della calcemia a cadenza mensile (o come illustrato di seguito per le singole indicazioni). I campioni per la valutazione del calcio sierico devono essere prelevati senza l'uso di un laccio emostatico.

Non appena i livelli sierici di calcio superano di 1 mg per 100 ml (250 mcmmol/l) i valori normali (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 mcmmol/l), o la creatinina sierica aumenta oltre 120 mcmmol/l, il trattamento con calcitriolo deve essere immediatamente interrotto sino al ripristino della normocalcemia.

Nel periodo di ipercalcemia è necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli sierici di calcio e di fosfato. Per favorire la rapida normalizzazione dei valori del calcio sierico si può anche cessare la somministrazione supplementare di calcio, prevista nel trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo.

Ripristinati i valori normali, il trattamento con calcitriolo può essere ripreso con una dose giornaliera inferiore di 0,25 mcg rispetto a quella precedente. Deve essere operata una stima del quantitativo di calcio introdotto con la dieta giornaliera e, se indicato, l'apporto deve essere aggiustato.

#### *Adulti*

##### **Osteodistrofia renale (pazienti in emodialisi)**

L'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: ai pazienti adulti deve essere somministrato un supplemento di calcio di 600-1000 mg al giorno

La dose giornaliera iniziale raccomandata di calcitriolo è di 0,25 mcg. Nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 mcg a giorni alternati. Se dopo 2-4 settimane non si osservano miglioramenti del quadro clinico e dei parametri biochimici, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,25 mcg al giorno ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo, i livelli di calcio nel siero devono essere controllati almeno due volte la settimana.

La maggior parte dei pazienti risponde a dosaggi giornalieri compresi tra 0,5 mcg e 1,0 mcg. Se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di calcitriolo e quella addizionale di calcio vanno immediatamente sospese fino a quando la calcemia non sarà rientrata nei limiti normali. La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 mcg rispetto alla precedente.

Posologie più elevate possono rendersi necessarie in caso di contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Una terapia orale intermittente di calcitriolo con una dose iniziale di 0.1 mcg/kg/settimana suddivisa in due o tre dosi uguali somministrate alla fine della dialisi si è dimostrata efficace in pazienti con osteodistrofia refrattari alla terapia continua. Non deve essere superata una dose cumulativa totale massima di 12 mcg per settimana.

##### **Osteoporosi post-menopausale**

La dose raccomandata di calcitriolo è di 0,25 mcg due volte al giorno.

La misurazione dei livelli di calcio e creatinina nel siero deve essere effettuata dopo 1 mese, 3 mesi e 6 mesi e, successivamente, a intervalli di 6 mesi.

Durante il primo mese di terapia, la calcemia va controllata almeno una volta la settimana. In caso di ipercalcemia (>11,5 mg/100 ml), la somministrazione di calcitriolo va sospesa sino al ripristino della normocalcemia. A discrezione del medico, potrebbe essere combinato con calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

### **Iperparatiroidismo secondario (pazienti in pre-dialisi)**

Il dosaggio iniziale raccomandato di calcitriolo per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario e della conseguente malattia metabolica ossea in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, ovvero clearance della creatinina (Ccr) compresa tra 15 e 55 ml/min, è di 0,25 mcg/die negli adulti. Se necessario, può essere effettuato un incremento del dosaggio a 0,5 mcg/die.

### **Ipoparatiroidismo e rachitismo**

La dose iniziale raccomandata di calcitriolo è di 0,25 mcg al giorno, da somministrarsi al mattino. Qualora non venga riscontrata una risposta soddisfacente nei parametri biochimici e nel quadro clinico della malattia, la dose può essere aumentata a intervalli di 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia deve essere monitorata almeno 2 volte alla settimana. In caso di ipercalcemia, la somministrazione di calcitriolo deve essere immediatamente sospesa sino al ripristino della normocalcemia. Inoltre, occorre valutare attentamente la riduzione dell'apporto di calcio introdotto con la dieta.

Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo si può osservare talvolta una sindrome da malassorbimento: in questi casi possono rendersi necessarie dosi più elevate di calcitriolo.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia delle capsule di calcitriolo nei bambini non sono state sufficientemente studiate per consentire delle raccomandazioni sulla dose. Sono disponibili dati limitati sull'uso delle capsule di calcitriolo nei pazienti pediatrici.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani non occorrono particolari modifiche del dosaggio. Devono essere osservate le raccomandazioni generali per il monitoraggio del calcio e della creatinina sierici.

#### Modo di somministrazione

Le capsule di calcitriolo sono solo per somministrazione orale.

Le capsule devono essere ingerite con un po' d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Il calcitriolo è controindicato:

- In tutte le patologie associate all'ipercalcemia
- In pazienti con evidenza di calcificazione metastatica
- Ipersensibilità al principio attivo (o a principi attivi appartenenti alla stessa classe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- In caso di evidenza di tossicità da vitamina D.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Esiste una stretta correlazione tra il trattamento con calcitriolo e lo sviluppo dell'ipercalcemia.

Durante il trattamento con calcitriolo, devono essere sospesi tutti gli altri composti a base di vitamina D e relativi derivati, inclusi i composti di formulazione esclusiva o gli alimenti "arricchiti" di vitamina D.

Un aumento improvviso dell'apporto di calcio dovuto a un cambiamento della dieta (ad esempio, in caso di maggiore consumo di latticini) o all'assunzione non controllata di preparati contenenti calcio

può determinare l'insorgenza di ipercalcemia. È necessario comunicare a pazienti e relativi familiari l'obbligo di attenersi scrupolosamente alla dieta prescritta e spiegare loro come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia.

Non appena le concentrazioni sieriche di calcio superano di 1 mg/100 ml (250 µmol/l) il valore normale (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 µmol/l) o la creatinina sierica sale a >120 µmol/l, il trattamento con calcitriolo deve essere immediatamente sospeso fino a quando non si raggiunge la normocalcemia (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti immobilizzati, ad esempio i pazienti reduci da un intervento chirurgico, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Il calcitriolo aumenta le concentrazioni sieriche di fosfato inorganico. Tale effetto è auspicabile nei pazienti con ipofosfatemia, mentre richiede attenzione nei pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di calcificazione ectopica. In questi casi, la concentrazione plasmatica di fosfato deve essere mantenuta al livello normale (2-5 mg/100 ml o 0,65-1,62 mmol/l) mediante la somministrazione orale di agenti leganti il fosfato adeguati e una dieta a basso contenuto di fosfato.

Il prodotto calcio-fosfato (Ca x P) nel siero non deve superare la soglia dei 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

I pazienti con rachitismo resistente alla vitamina D (ipofosfatemia familiare) che sono stati trattati con calcitriolo devono proseguire la terapia orale con fosfato. Tuttavia, si deve tenere conto della possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale del fosfato esercitata dal calcitriolo, in quanto questo effetto potrebbe modificare la necessità di un'integrazione di fosfato.

Essendo il calcitriolo il più efficace metabolita della vitamina D disponibile, non devono essere prescritti altri preparati a base di vitamina D durante il trattamento con calcitriolo. In questo modo, si evita lo sviluppo di ipervitaminosi D.

Se il paziente è passato da una preparazione ad azione prolungata di vitamina D (es. ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>) o colecalciferolo) al calcitriolo, possono essere necessari alcuni mesi perché la concentrazione di ergocalciferolo nel sangue torni al valore basale, aumentando quindi il rischio di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con funzionalità renale normale che assumono calcitriolo devono evitare la disidratazione e mantenere un adeguato apporto di liquidi.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata a un aumento della creatinina sierica.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con calcitriolo (vedere paragrafo 4.2).

#### Eccipiente(i)

##### *Sorbitolo*

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

##### *Sodio (contenuto nel giallo chinolina)*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché il calcitriolo è un metabolita attivo della vitamina D, durante il trattamento con calcitriolo non devono essere prescritti altri preparati contenenti vitamina D o suoi derivati onde assicurarsi che sia evitato lo sviluppo di ipervitaminosi D. Se il paziente passa dal trattamento con ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>) a quello con calcitriolo, potrebbero essere necessari alcuni mesi prima che il livello ematico di ergocalciferolo ritorni al valore basale.

Le istruzioni relative alla dieta devono essere rispettate scrupolosamente, specialmente per quanto riguarda gli integratori di calcio, e va evitata l'assunzione non controllata di ulteriori preparati a base di calcio.

Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. Il dosaggio di calcitriolo deve essere determinato con attenzione nei pazienti sottoposti a trattamento con digitale, in quanto in questi pazienti l'ipercalcemia può accelerare le aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Esiste un rapporto di antagonismo funzionale tra gli analoghi della vitamina D, che promuovono l'assorbimento del calcio, e i corticosteroidi, che lo inibiscono.

I farmaci contenenti magnesio (ad esempio, gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e devono pertanto essere evitati durante la terapia con calcitriolo dai pazienti sottoposti a dialisi renale cronica.

Poiché il calcitriolo esercita un effetto anche sul trasporto del fosfato nell'intestino, nei reni e nelle ossa, il dosaggio di agenti leganti il fosfato deve essere aggiustato in base alla concentrazione sierica di fosfato (valori normali: 2-5 mg/100 ml o 0,65-1,62 mmol/l).

I pazienti con rachitismo resistente alla vitamina D (ipofosfemia familiare) devono proseguire la terapia orale con fosfato. Tuttavia, occorre tenere conto della possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale del fosfato esercitata dal calcitriolo in quanto questo effetto potrebbe modificare la necessità di un'integrazione di fosfato.

La somministrazione di induttori enzimatici quali fenitoina o fenobarbital può portare all'aumento del metabolismo del calcitriolo e quindi alla riduzione delle sue concentrazioni sieriche. Pertanto, se questi farmaci vengono somministrati in concomitanza, potrebbero essere necessarie dosi più elevate di calcitriolo.

Sequestranti degli acidi biliari compresi colestiramina e sevelamer possono ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e quindi compromettere l'assorbimento intestinale del calcitriolo.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di calcitriolo durante la gravidanza.

Nelle femmine di coniglio gravide, dosi orali quasi fatali di vitamina D hanno determinato stenosi aortica sopravvalvolare del feto. Non esistono evidenze che suggeriscano un effetto teratogeno della vitamina D nell'uomo, neanche a dosi molto elevate. Il calcitriolo deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

##### Allattamento

Si deve tenere presente che il calcitriolo esogeno viene secreto nel latte materno. Alla luce del potenziale rischio di ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse al calcitriolo nei neonati allattati al seno, le madri possono proseguire l'allattamento durante l'assunzione di calcitriolo purché venga effettuato un monitoraggio delle concentrazioni sieriche di calcio nella madre e nel bambino.

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

In base al profilo farmacodinamico degli eventi avversi segnalati, si ritiene che questo prodotto sia sicuro o non incline a compromettere la capacità di svolgere queste attività.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate di seguito riflettono l'esperienza con calcitriolo durante gli studi clinici e la fase post marketing.

L'ipercalcemia è la reazione avversa più comunemente segnalata.

Le reazioni avverse elencate nella tabella di seguito sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, definita usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Riepilogo delle reazioni avverse riscontrate in pazienti in trattamento con calcitriolo:

| Classificazione per sistemi ed organi                             | Frequenza    |                              |                  |  |
|---|--------------|------------------------------|------------------|--|
|   | Molto comune | Comune                       | Non comune       | Non nota   |
| Disturbi del sistema immunitario                                  |              |                              |                  | Ipersensibilità, orticaria                           |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                       | Ipercalcemia |                              | Appetito ridotto | Polidipsia, disidratazione, diminuzione del peso     |
| Disturbi psichiatrici   |              |                              |                  | Apatia, Disturbi psichiatrici                        |
| Patologie del sistema nervoso                                     |              | Cefalea                      |                  | Debolezza muscolare, disturbo sensoriale, sonnolenza |
| Patologie cardiache   |              |                              |                  | Aritmie cardiache                                    |
| Patologie gastrointestinali                                       |              | Dolore addominale, Nausea    | Vomito           | Stipsi, dolore addominale superiore, Ileo paralitico |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   |              | Eruzione cutanea             |                  | Eritema, prurito                                     |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo |              |                              |                  | Ritardo della crescita                               |
| Patologie renali ed urinarie                                      |              | Infezione delle vie urinarie |                  | Poliuria, Nicturia                                   |
| Patologie sistemiche e  |              |                              |                  | Calcinosi, piressia, sete                            |

|   |  |  |                              |  |
|---|--|--|------------------------------|--|
| condizioni relative alla sede di somministrazione |  |  |                              |  |
| Esami diagnostici                                 |  |  | Creatinina ematica aumentata |  |

Poiché il calcitriolo esercita l'attività della vitamina D, possono insorgere effetti avversi simili a quelli osservati in caso di assunzione di una dose eccessiva di vitamina D, ossia sindrome da ipercalcemia o intossicazione da calcio (a seconda della gravità e durata dell'ipercalcemia) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I sintomi acuti occasionali includono: diminuzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale o dolore addominale superiore, e stipsi.

Data la breve emivita biologica del calcitriolo, gli studi di farmacocinetica hanno mostrato che la normalizzazione delle concentrazioni sieriche elevate di calcio avviene nel giro di qualche giorno dalla sospensione del trattamento, ossia in modo più rapido rispetto al trattamento con preparati a base di vitamina D3.

Gli effetti cronici possono includere: debolezza muscolare, diminuzione di peso, disturbi sensoriali, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo nella crescita e infezioni delle vie urinarie.

Per i segni e sintomi di intossicazione acuta o cronica da calcitriolo, vedere paragrafo 4.9.

In presenza concomitante di ipercalcemia e iperfosfatemia  $> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  o  $> 1,9 \text{ mmol/l}$ , può insorgere calcinosi, osservabile con una radiografia.

Possono insorgere, in individui predisposti, reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, eritema, prurito ed orticaria.

#### Anomalie di Laboratorio

In pazienti con una funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento della creatinina ematica. Sono stati descritti alcuni casi di aumento anomalo dei neutrofili e di linfopenia.

#### Post-Marketing

E' molto basso il numero di effetti avversi riportati nell'uso clinico di calcitriolo monitorati lungo un periodo di 15 anni, per tutte le indicazioni ed ogni singolo effetto, inclusa l'ipercalcemia, che mostra una percentuale di incidenza dello 0,001% o inferiore.

#### 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 all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

Essendo il calcitriolo un derivato della vitamina D, i sintomi del sovradosaggio sono identici a quelli del sovradosaggio di vitamina D. L'assunzione di dosi elevate di calcio o fosfato in associazione a calcitriolo può dare luogo a sintomi analoghi. Il prodotto calcio-fosfato (Ca x P) nel siero non deve superare la soglia dei  $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Una concentrazione elevata di calcio nel dializzato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

Sintomi acuti dell'intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, stipsi.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, possibile febbre accompagnata da sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni delle vie urinarie. Segue ipercalcemia, con calcificazione metastatica di corteccia renale, miocardio, polmoni e pancreas.

Trattamento di ipercalcemia asintomatica: (Vedere paragrafo 4.2)

In caso di sovradosaggio accidentale, vanno prese in considerazione le seguenti misure: lavaggio gastrico immediato o induzione del vomito per prevenire l'ulteriore assorbimento. Somministrazione di paraffina liquida per promuovere l'escrezione fecale. È opportuno effettuare ripetute determinazioni del calcio sierico. Se persistono concentrazioni elevate di calcio nel siero, si possono somministrare fosfati e corticosteroidi e adottare misure per favorire una diuresi adeguata.

A livelli elevati (>3,2 mmol/l), l'ipercalcemia può provocare insufficienza renale, in particolar modo se le concentrazioni ematiche di fosfato sono normali o aumentate a causa della compromissione della funzionalità renale.

In caso di ipercalcemia conseguente al trattamento prolungato, il calcitriolo deve essere interrotto fino a quando le concentrazioni plasmatiche di calcio non tornano ai valori normali. La dieta a basso consumo di calcio accelera il ripristino dei valori normali. L'assunzione di calcitriolo può riprendere con un dosaggio inferiore o con lo stesso dosaggio ma a intervalli meno frequenti.

Nei pazienti sottoposti a emodialisi intermittente, può anche essere utilizzata una bassa concentrazione di calcio nel dializzato. Tuttavia, una concentrazione elevata di calcio nel dializzato potrebbe contribuire allo sviluppo dell'ipercalcemia.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi

Codice ATC: A11C C04

#### Meccanismo d'azione

Il calcitriolo è la forma conosciuta di vitamina D<sub>3</sub> più attiva nello stimolare il trasporto di calcio nell'intestino. È formato normalmente a livello renale dal suo immediato precursore 25-idrossicolecalciferolo. Il calcitriolo normalmente aumenta l'assorbimento di calcio e di fosfato dall'intestino ed ha un effetto significativo nella regolazione della mineralizzazione ossea. La carenza di produzione di calcitriolo nell'insufficienza renale cronica contribuisce all'anormalità del metabolismo minerale caratteristico di questa patologia.

La durata dell'effetto farmacologico di una singola dose di calcitriolo è di circa 3-5 giorni.

L'effetto biologico di calcitriolo è mediato dal recettore della vitamina D, un recettore ormonale nucleare espresso nella maggior parte delle cellule che funziona come fattore di trascrizione ligando-dipendente che si lega ai siti sul DNA per modificare l'espressione dei geni bersaglio.

I due siti di azione noti del calcitriolo sono l'intestino e le ossa.

Nella mucosa dell'intestino umano sembra esistere una proteina che si lega al recettore del calcitriolo.

Calcitriolo è una preparazione sintetica di calcitriolo. La somministrazione orale di calcitriolo a pazienti affetti da insufficienza renale cronica compensa l'insufficiente produzione di calcitriolo endogeno che viene ridotta quando il tasso di filtrazione glomerulare si riduce al di sotto di 30 ml/min. Di conseguenza, migliora il malassorbimento intestinale di calcio e fosfati, determinando un'inversione dei segni e dei sintomi della patologia ossea.

Nei pazienti con grave insufficienza renale, in particolare in quelli sottoposti da tempo a periodiche emodialisi, la formazione di calcitriolo endogeno si riduce progressivamente e può anche cessare del tutto. L'ipocalcemia e l'iperparatiroidismo secondario che ne conseguono sono la causa principale della malattia ossea metabolica dell'insufficienza renale, cui possono contribuire, tuttavia, anche altre sostanze tossiche per le ossa che si accumulano nell'uremia (per es. l'alluminio).

Nei pazienti con osteodistrofia renale, la somministrazione orale di calcitriolo normalizza l'assorbimento intestinale del calcio, l'ipocalcemia, l'aumento dei tassi sierici della fosfatasi alcalina e la concentrazione sierica del paratormone, oltre ad alleviare i dolori ossei e muscolari.

Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che post-chirurgico, calcitriolo allevia l'ipocalcemia ed il suo quadro clinico. Nello pseudoipoparatiroidismo esso permette di ristabilire il normale assorbimento intestinale di calcio, di correggere l'ipocalcemia e di ridurre i livelli di paratormone circolanti. Nel rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente la somministrazione di calcitriolo porta ad un miglioramento del quadro clinico e ad una normalizzazione dei fosfati circolanti.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale, la carenza di estrogeni determina una ridotta sintesi endogena di calcitriolo, con conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dei processi di mineralizzazione ossea.

La somministrazione di calcitriolo incrementa l'assorbimento di calcio, aumenta i livelli circolanti di calcitriolo e riduce la frequenza di fratture vertebrali.

L'insorgenza e l'inversione degli effetti del calcitriolo sono più rapidi di quelli di altri composti aventi attività della vitamina D e l'aggiustamento della dose può essere raggiunto prima e con maggiore precisione. Gli effetti di un sovradosaggio accidentale possono anche essere invertiti più facilmente.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Calcitriolo è rapidamente assorbito dall'intestino. Concentrazioni di picco nel siero dopo una singola dose orale di 0,25-1 mcg di calcitriolo, in soggetti sani, sono state raggiunte entro 3-6 ore.

L'assorbimento è confermato dal rapido aumento del calcio nelle urine, verificabile già dopo sette ore dalla somministrazione. Una risposta biologica dose-correlata si evidenzia nell'aumento della escrezione di calcio nelle urine con dosi di 0,5 e 1,0 mcg somministrato due volte al giorno.

Dopo una singola dose orale di 0,5 mcg di calcitriolo, in soggetti sani, la concentrazione media nel siero di calcitriolo è salita da un valore base di  $40,0 \pm 4,4$  pg/ml a  $60,0 \pm 4,4$  pg/ml dopo due ore, e successivamente è calata a  $53,0 \pm 6,9$  pg/ml dopo 4 ore, a  $50,0 \pm 7,0$  pg/ml dopo 8 ore, a  $44 \pm 4,6$  pg/ml dopo 12 ore e a  $41,5 \pm 5,1$  pg/ml dopo 24 ore.

### Distribuzione

Durante il trasporto nel sangue, alle concentrazioni fisiologiche, la maggior parte del calcitriolo è legato a una proteina specifica per la vitamina D (DBP), ma anche, in misura minore, a lipoproteine e albumina. A concentrazioni sanguigne di calcitriolo più elevate, DBP diventa saturo e si verifica un aumento del legame alle lipoproteine e all'albumina.

### Biotrasformazione

Calcitriolo è idrossilato e ossidato nei reni e nel fegato da uno specifico enzima del citocromo P450: CYP24A1.

Sono stati identificati parecchi metaboliti con gradi diversi di attività della vitamina D.

### Eliminazione

L'emivita del calcitriolo nel plasma varia tra 5 e 8 ore. Tuttavia, l'effetto farmacologico di una singola dose di calcitriolo dura almeno 3-5 giorni. La cinetica di eliminazione e assorbimento del calcitriolo rimane lineare in un range di dosaggio molto ampio e fino a una dose singola orale di 165 µg. Il calcitriolo è escreto nella bile e può andare nel ricircolo enteroepatico.

I valori di steady-state, raggiunti con dosi di 0,5 mcg due volte al giorno, scendono ai livelli basali a seguito della sospensione del farmaco, con un tempo di emivita di circa tre ore e mezza.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione epatica*

L'assorbimento di calcitriolo può essere ritardato in pazienti con malattie epato-biliari

##### *Pazienti con compromissione renale*

L'emivita di eliminazione del calcitriolo è aumentata di circa 2 volte nei pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti in emodialisi rispetto ai volontari sani. In pazienti con sindrome nefrosica, la Tmax è stata di 4 ore e l'emivita di 16,2 ore. I pazienti sottoposti ad emodialisi hanno una Tmax per il calcitriolo di 8-12 ore con un'emivita di 21,9 ore.

### **5.3 Dati Preclinici di Sicurezza**

La tossicità acuta del calcitriolo è stata valutata nel topo e nel ratto. Dopo somministrazione orale la DL50 nel topo è pari a 2 mg/kg, e nel ratto è >5 mg/kg.

Studi di tossicità subcronica in ratti e cani hanno mostrato che calcitriolo alla dose orale di 20 ng/kg/giorno (due volte la dose umana usuale) per 6 mesi non ha causato o ha causato in misura minore effetti collaterali. Alla dose orale di 80 ng/kg/giorno (8 volte la dose umana usuale) per 6 mesi ha causato effetti collaterali di entità moderata; i cambiamenti osservati sembravano essere principalmente il risultato di una ipercalcemia prolungata.

La tossicità cronica di calcitriolo è stata valutata nel ratto e nel cane. A tre gruppi di ratti e di cani è stato somministrato il composto per os, per una durata di 26 settimane, a dosaggi di 0,02, 0,08 e 0,30 mcg/kg/die. Nei gruppi di ratti che ricevevano dosaggi medi e alti si aveva riduzione del peso corporeo, diminuita assunzione di cibo, aumento del calcio sierico; queste modificazioni erano assenti o meno marcate nel gruppo che riceveva i dosaggi più bassi. I cani a cui venivano somministrate le dosi alte e medie hanno presentato anoressia accentuata, grave perdita di peso, deterioramento dello stato fisico, aumento della calcemia, calcificazione metastatica dei tessuti molli e alterazioni ossee. Nei cani del gruppo che riceveva 0,02 mcg/kg/die questi reperti erano attenuati.

Studi di tossicità riproduttiva in ratti hanno mostrato che dosi orali fino a 300 ng/kg/giorno (30 volte la dose umana usuale) non hanno influenzato negativamente la riproduzione. In conigli, sono state osservate anomalie fetali multiple in due cucciolate le cui madri sono state trattate con una dose orale tossica di 300 ng/kg/giorno e in una cucciolata alla dose di 80 ng/kg/giorno, ma nessuna a 20 ng/kg/giorno (due volte la dose umana usuale). Sebbene non ci siano state differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato e il controllo nel numero di cucciolate o feti che presentano anomalie, la possibilità che questi risultati siano dovuti alla somministrazione di calcitriolo non può essere esclusa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

La capsula contiene:

Idrossianisolo butilato (E320)

Idrossitoluene butilato (E321)

Olio di cocco frazionato.

L'involucro della capsula contiene:

Gelatina

Glicerolo (E422)

Sorbitolo (E420)

Titanio diossido (E171)  
Giallo chinolina (E104) (contiene sodio)  
*Solo per Calcitriolo 0,5 microgrammi capsule*  
Patent blue (E131)

L'inchiostro da stampa contiene:  
Gommalacca raffinata (E904)  
Ossido di ferro nero (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polipropilene con tappo in LDPE contenente 20, 30 e 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

035297187 - 20 Capsule Flacone 0,25 mcg  
035297199 - 30 Capsule Flacone 0,25 mcg  
035297201 - 100 Capsule Flacone 0,25 mcg  
035297377 - 20 Capsule Flacone da 0,5 mcg  
035297389 - 30 Capsule Flacone da 0,5 mcg  
035297391 - 100 Capsule Flacone da 0,5 mcg

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

Data della prima autorizzazione: 14 Marzo 2002

Data del rinnovo più recente: 11 Ottobre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**