

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCITRIOLO EG 0,25 mcg capsule molli  
CALCITRIOLO EG 0,50 mcg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CALCITRIOLO EG 0,25 – Ogni capsula molle contiene:  
*Principio attivo:* calcitriolo 0,25 mcg

CALCITRIOLO EG 0,50 – Ogni capsula molle contiene:  
*Principio attivo:* calcitriolo 0,50 mcg

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo (E420), sodio etile paraidrossibenzoato, sodio propile paraidrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

CALCITRIOLO EG è disponibile in capsule molli per uso orale.

### 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

La dose giornaliera ottimale di CALCITRIOLO EG va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.

La terapia con CALCITRIOLO EG 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 ottimale di CALCITRIOLO EG si basa sul presupposto di un adeguato, ma non eccessivo, apporto di calcio all'inizio della terapia. Potrebbe rendersi necessario l'uso di integratori di calcio e la loro somministrazione deve avvenire in base alle linee guida vigenti.

Poiché CALCITRIOLO EG 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 EG il controllo della calcemia deve essere eseguito almeno due volte alla settimana. Una volta stabilito il dosaggio ottimale di CALCITRIOLO EG, è sufficiente eseguire un controllo della calcemia a cadenza mensile (o come illustrato in 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 EG 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 EG 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.

#### *Osteoporosi post-menopausale*

Il dosaggio raccomandato di CALCITRIOLO EG è di 0,25 mcg due volte al giorno.

La misurazione dei livelli di calcio e creatinina nel siero deve essere effettuata a 1, 3, 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 EG va sospesa sino al ripristino della normocalcemia. A giudizio del medico è possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

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

L'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO EG è di 0,25 mcg al giorno: nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 mcg a giorni alterni. Qualora non si riscontri una risposta soddisfacente nei parametri biochimici e nel quadro clinico della malattia entro 2-4 settimane, il dosaggio giornaliero può essere aumentato di 0,25 mcg ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo, la calcemia deve essere monitorata 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 EG 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.

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

Il dosaggio iniziale raccomandato di CALCITRIOLO EG 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 EG 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 EG 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 EG.

#### *Popolazione anziana*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (o a principi attivi appartenenti alla stessa classe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Malattie associate a ipercalcemia.

Presenza di segni 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 di ipercalcemia.

Un aumento improvviso dell'apporto di calcio dovuto a un cambiamento della dieta (ad esempio, in caso di maggiore aumento del consumo di latticini) o dall'assunzione non controllata di preparati contenenti calcio può determinare l'insorgenza di ipercalcemia.

È essenziale comunicare ai pazienti e ai loro familiari la necessità di attenersi scrupolosamente alla dieta prescritta e spiegare loro come riconoscere i sintomi di ipercalcemia.

Non appena i livelli sierici di calcio superano di 1 mg/100 ml (250 mcmol/l) i valori normali (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 mcmol/l) o la creatinina sierica supera i 120 mcmol/l, il trattamento con CALCITRIOLO EG deve essere immediatamente interrotto fino al ripristino della normocalcemia (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti immobilizzati, ad esempio quelli sottoposti ad intervento chirurgico, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Il calcitriolo aumenta i livelli sierici di fosfato inorganico.

Tale effetto è auspicabile nei pazienti con ipofosfemia, 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 appropriati agenti leganti il fosfato e una dieta a basso contenuto di fosfati.

Il prodotto calcio-fosfato (Ca<sub>2</sub>P) sierico non deve superare la soglia di 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfemia familiare) trattati con CALCITRIOLO EG devono continuare la terapia orale con fosfato.

Tuttavia, si deve tenere conto del possibile aumento dell'assorbimento intestinale del fosfato esercitata da CALCITRIOLO EG poiché questo effetto potrebbe modificare la necessità di un'integrazione di fosfato.

Il calcitriolo è un metabolita attivo della vitamina D, pertanto non devono essere assunti altri preparati a base di vitamina D durante il trattamento con CALCITRIOLO EG, in modo tale da evitare lo sviluppo di ipervitaminosi D.

Se il paziente è passato dal trattamento con ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>) a quello con calcitriolo, possono essere necessari diversi mesi prima che la concentrazione nel sangue di ergocalciferolo torni al valore basale (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con funzionalità renale normale trattati con CALCITRIOLO EG devono evitare la disidratazione. Mantenere un apporto adeguato di liquidi.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad 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 EG (vedere paragrafo 4.2).

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 16,668 mg di sorbitolo per capsula da 0,25 microgrammi e 22,978 di sorbitolo per capsula da 0,5 microgrammi.

Questo medicinale contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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 seguite scrupolosamente, specialmente per quanto riguarda gli integratori di calcio, e deve essere 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 trattati con digitale perché l'ipercalcemia in questi pazienti può precipitare le aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4).

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

I farmaci contenenti magnesio (ad es. antiacidi) possono causare ipermagnesemia, pertanto la loro assunzione durante il trattamento con CALCITRIOLO EG deve essere evitata dai pazienti in dialisi renale cronica.

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

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfemia familiare) devono continuare la terapia orale con fosfato. Tuttavia, deve essere tenuto conto del possibile aumento dell'assorbimento intestinale del fosfato da parte del calcitriolo poiché 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.

I sequestranti degli acidi biliari, inclusa la colestiramina, e il sevelamer possono ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e, pertanto, compromettere l'assorbimento intestinale del calcitriolo.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### *Gravidanza*

La somministrazione di dosi orali quasi letali di vitamina D a coniglie incinte ha determinato lo sviluppo di stenosi aortica sopravvalvolare nei feti. Non esistono evidenze che suggeriscano un effetto teratogeno della vitamina D nell'uomo, anche a dosi molto elevate. CALCITRIOLO EG deve essere somministrato in gravidanza solo se i benefici superano il rischio potenziale per il feto.

##### *Allattamento*

Si suppone che il calcitriolo esogeno venga secreto nel latte materno. Alla luce del potenziale rischio di ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse a CALCITRIOLO EG nei neonati allattati con latte materno, le madri possono proseguire l'allattamento durante l'assunzione di CALCITRIOLO EG purché venga effettuato un monitoraggio dei livelli sierici di calcio nella madre e nel neonato.

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

In base al profilo farmacodinamico degli eventi avversi segnalati, si ritiene improbabile che questo medicinale abbia effetti negativi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate di seguito riflettono l'esperienza di studi clinici e l'esperienza post-marketing. La reazione avversa più comunemente riportata è stata l'ipercalcemia.

##### *Studi clinici*

Le reazioni avverse elencate nella tabella 1 sono presentate per classificazione sistemica organica e categorie di frequenza, definite 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Riepilogo delle reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con CALCITRIOLO EG (calcitriolo):

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità, Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia		Riduzione dell'appetito	Polidipsia, Disidratazione, perdita di peso
Disturbi psichiatrici				Apatia, disturbi psichiatrici
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, Disturbi sensoriali, 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 nella crescita
Patologie renali e urinarie		Infezioni del tratto urinario		Poliuria, nicturia, nefrolitiasi, nefrocalcinosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Calcinosi, Piressia, Sete
Esami diagnostici			Aumento della creatininemia	

Poiché il calcitriolo esercita un'attività simile alla vitamina D, possono manifestarsi eventi avversi simili a quelli riscontrati in caso di assunzione di una dose eccessiva di vitamina D, ovvero sindrome da ipercalcemia o intossicazione da calcio (a seconda della gravità e della durata dell'ipercalcemia). (Vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Occasionalmente possono essere osservati sintomi acuti come riduzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale o dolore nella parte alta dell'addome e stipsi.

A causa della breve emivita biologica del calcitriolo, indagini farmacocinetiche hanno mostrato la normalizzazione della calcemia entro pochi giorni dalla sospensione del trattamento, ovvero con maggiore rapidità rispetto al trattamento con preparati contenenti vitamina D<sub>3</sub>.

Gli effetti cronici possono comprendere debolezza muscolare, perdita 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 caso di ipercalcemia e iperfosfatemia concomitanti > 6 mg/100 ml o > 1,9 mmol/l si può verificare calcinosi, che può essere osservata radiograficamente.

Nei soggetti sensibili possono verificarsi reazioni di ipersensibilità inclusi eruzione cutanea, eritema, prurito e orticaria.

### **Anomalie di laboratorio**

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

Sono stati descritti alcuni casi di aumento anomalo dei neutrofilii e di linfopenia.

### **Esperienza post-marketing**

Il numero di eventi avversi segnalati durante l'uso clinico di CALCITRIOLO EG per un periodo di 15 anni, in tutte le indicazioni, è molto basso e per ogni singolo evento, compresa l'ipercalcemia, l'incidenza è pari o inferiore allo 0,001%.

### **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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9. Sovradosaggio**

### **Segni e sintomi**

Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi di sovradosaggio sono gli stessi di un sovradosaggio di vitamina D. L'assunzione di dosi elevate di calcio e fosfato insieme a CALCITRIOLO EG può indurre sintomi simili. Il prodotto calcio-fosfato (Ca x P) sierico non deve superare la soglia di 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Un livello elevato 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 con sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni delle vie urinarie; ipercalcemia, con calcificazione metastatica della corteccia renale, del miocardio, dei polmoni e del pancreas.

### **Trattamento**

Per il trattamento dell'ipercalcemia asintomatica, vedere paragrafo 4.2.

Nel trattamento di un sovradosaggio accidentale devono essere prese in considerazione le seguenti misure: lavanda gastrica immediata o induzione del vomito per prevenire ulteriore assorbimento.

Somministrazione di paraffina liquida per promuovere l'escrezione con le feci.

È consigliabile effettuare ripetute misurazioni della calcemia. Se persistono livelli sierici elevati di calcio, possono essere somministrati fosfati e corticosteroidi e istituite misure atte a indurre una diuresi adeguata.

L'ipercalcemia a livelli superiori (>3,2 mmol/l) può causare insufficienza renale, in particolare se i livelli ematici di fosfato sono normali o elevati a causa di una compromissione della funzionalità renale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vitamina D ed analoghi

Codice ATC: A11CC04

Il calcitriolo è uno dei principali metaboliti attivi della vitamina D<sub>3</sub> che si forma a livello renale a partire dal suo precursore, il 25-idrossicolecalciferolo (25-HCC).

CALCITRIOLO EG favorisce l'assorbimento intestinale del calcio e regola la mineralizzazione ossea.

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

Gli effetti biologici del calcitriolo sono mediati dal recettore della vitamina D, un recettore ormonale nucleare espresso nella maggior parte dei tipi cellulari e che agisce come fattore di trascrizione attivato dal ligando che si lega a siti specifici di 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.

Nei pazienti con grave insufficienza renale, in particolare in quelli sottoposti da tempo a periodiche emodialisi, la formazione del 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 EG 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 EG 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 EG 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 EG, con conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dei processi di mineralizzazione ossea. La somministrazione di CALCITRIOLO EG incrementa l'assorbimento intestinale di calcio. In tal modo il bilancio del calcio, negativo in queste pazienti, ritorna ad essere positivo.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Le massime concentrazioni plasmatiche a seguito di una singola dose orale di 0,25-1,0 µg di CALCITRIOLO EG sono state raggiunte nell'arco di 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.

### *Distribuzione*

Il calcitriolo e gli altri metaboliti della vitamina D vengono trasportati nel sangue legati a proteine plasmatiche specifiche.

### *Biotrasformazione*

Il calcitriolo subisce una idrossilazione e una ossidazione a livello renale e a livello epatico ad opera di un isoenzima specifico del citocromo P450: CYP24A1. Sono stati individuati vari metaboliti con diversi livelli di attività della vitamina D.

### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione del calcitriolo nel plasma è compresa tra 5 e 8 ore.

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

Il calcitriolo viene escreto nella bile e può essere soggetto a una circolazione enteroepatica. 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, nel ratto e >5 mg/kg.

Studi di tossicità subcronica condotti nel ratto e nel cane hanno indicato che il calcitriolo a una dose orale di 20 ng/kg/die (due volte il dosaggio usuale nell'uomo) somministrata per un massimo di 6 mesi ha prodotto effetti avversi minimi. Una dose di 80 ng/kg/die (8 volte il dosaggio usuale nell'uomo) somministrata per un massimo di 6 mesi ha prodotto effetti avversi di intensità moderata; le alterazioni osservate sono sembrate risultare principalmente da un'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 sulla tossicità a livello della riproduzione condotti nel ratto hanno indicato che dosi orali fino a 300 ng/kg/die (30 volte la dose usuale nell'uomo) non hanno prodotto effetti dannosi sulla riproduzione. Nei conigli sono state osservate anomalie fetali multiple in due figliate a una dose orale tossica per la madre di 300 ng/kg/die e in una figliata a 80 ng/kg/die, ma non a 20 ng/kg/die (due volte la dose usuale nell'uomo). Nonostante l'assenza di differenze statisticamente significative tra i gruppi trattati e i gruppi di controllo nel numero di figliate o feti che hanno presentato anomalie, la possibilità che questi risultati siano stati dovuti alla somministrazione del calcitriolo non può essere esclusa.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### *CALCITRIOLO EG 0,25 microgrammi*

Trigliceridi a media catena, butilidrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata (E420), titanio biossido, sodio etil p-idrossibenzoato, sodio propile p-idrossibenzoato, ossido di ferro rosso.

#### *CALCITRIOLO EG 0,50 microgrammi*

Trigliceridi a media catena, butilidrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata (E420), titanio biossido, sodio etil p-idrossibenzoato, sodio propile p-idrossibenzoato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le capsule molli sono contenute in blister PVC/PVDC/Al.

Il blister è racchiuso in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

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

Nessuna istruzione particolare



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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136-MILANO

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CALCITRIOLO EG 0,25 mcg, 30 capsule molli in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 035238031
CALCITRIOLO EG 0,50 mcg, 30 capsule molli in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 035238043

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17 Gennaio 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco