

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracalcitolo Mylan 2 microgrammi/ml soluzione iniettabile
Paracalcitolo Mylan 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2 microgrammi/ml:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 2 microgrammi di paracalcitolo

Ogni fiala da 1 ml contiene 2 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni fiala da 2 ml contiene 4 microgrammi di paracalcitolo.

5 microgrammi/ml:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 5 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni fiala da 1 ml contiene 5 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni fiala da 2 ml contiene 10 microgrammi di paracalcitolo.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni ml di soluzione contiene 157,8 mg di etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida ed incolore, senza particelle visibili.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Paracalcitolo è indicato in adulti per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da malattia renale cronica di stadio 5 che sono sottoposti ad emodialisi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

1) La dose iniziale deve essere calcolata in base ai livelli basali di Paratormone (PTH):

La dose iniziale di paracalcitolo deve essere determinata sulla base della seguente formula:

dose iniziale (in microgrammi) = livello basale di PTH intatto espresso in pmol/l

8

1

1

Oppure

$$= \frac{\text{livello basale di PTH intatto espresso in pg/ml}}{80}$$

e deve essere somministrata per via endovenosa sotto forma di dose-bolo, a giorni alterni, in qualsiasi momento nel corso della seduta di emodialisi.

Nel corso degli studi clinici effettuati, la dose massima sicura somministrata è stata quella di 40 microgrammi.

2) Titolazione della dose:

L'intervallo dei valori di riferimento attualmente accettato per i livelli di PTH nei soggetti dializzati affetti da insufficienza renale cronica allo stadio terminale non deve superare di 1,5-3 volte il limite superiore non uremico del valore normale di 15,9 – 31,8 pmol/l (150 – 300 pg/ml) per il PTH intatto.

Per ottenere dei risultati fisiologicamente adeguati, è necessario sottoporre i pazienti ad un attento monitoraggio ed effettuare una determinazione individuale del dosaggio.

Nel caso in cui si dovesse notare la presenza di ipercalcemia o di un prodotto Ca x P corretto, persistentemente elevato, superiore a 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²), il dosaggio dovrà essere ridotto o la somministrazione interrotta fino a quando tali parametri non saranno rientrati nella norma. Successivamente, il Paracalcitolo dovrà essere nuovamente somministrato ad un dosaggio più basso.

Potrebbe essere necessario diminuire il dosaggio di paracalcitolo man mano che i livelli di PTH si riducono in risposta alla terapia.

La seguente tabella propone un esempio di approccio consigliato per la determinazione del dosaggio:

Linee Guida consigliate per il dosaggio (Aggiustamenti della dose ad intervalli di 2-4 settimane)	
Livello di iPTH basale	Aggiustamento della dose di paracalcitolo
Uguale o aumentato	Aumentare di 2-4 microgrammi
Diminuito di < 30%	
Diminuito di ≥30%, ≤60%	Lasciare invariato
Diminuito di >60%	Diminuire di 2-4 microgrammi
Livello di iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Una volta stabilita la dose di paracalcitolo, si dovrà procedere, almeno una volta al mese, alla misurazione dei livelli sierici di calcio e fosfato. Si raccomanda il controllo del PTH sierico intatto ogni tre mesi. Nel corso della fase di aggiustamento della dose di paracalcitolo, potrebbe risultare necessario eseguire con maggiore frequenza gli esami di laboratorio.

Compromissione epatica

Le concentrazioni libere di paracalcitolo nei pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata sono simili a quelle riscontrate nei soggetti sani e in questa popolazione di pazienti non risulta necessario un aggiustamento della dose. Non esiste ancora alcuna esperienza relativa ai pazienti affetti da compromissione epatica grave.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del paracalcitolo non sono state stabilite nei bambini. Non sono disponibili dati su bambini al di sotto dei 5 anni di età. I dati attualmente disponibili su pazienti pediatrici sono descritti nel paragrafo 5.1 ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.

Anziani

L'esperienza relativa ai pazienti con un'età pari a 65 anni o più che hanno ricevuto paracalcitolo nel corso di studi di fase III è alquanto limitata. Durante questi studi, non sono state osservate differenze sostanziali in merito all'efficacia o alla sicurezza del farmaco tra i pazienti di 65 anni o più ed i pazienti più giovani.

Modo di somministrazione

Paracalcitolo soluzione iniettabile va somministrato attraverso una via di accesso emodialitica.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tossicità da vitamina D.
- Ipercalcemia.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Un'eccessiva inibizione della secrezione del paratormone può determinare un innalzamento dei livelli sierici di calcio e può portare all'insorgenza di malattia osteo-metabolica. Per ottenere valori fisiologici di riferimento adeguati è necessario sottoporre i pazienti ad un attento monitoraggio ed eseguire una determinazione individuale della dose.

Qualora si dovesse manifestare un'ipercalcemia clinicamente significativa e nel caso in cui il paziente sia sottoposto a trattamento con un legante degli ioni fosfato a base di calcio, la dose di tale legante deve essere immediatamente ridotta o la sua somministrazione interrotta.

L'ipercalcemia cronica può essere associata a calcificazioni vascolari generalizzate e ad altre calcificazioni dei tessuti molli.

I prodotti a base di fosfato o composti analoghi alla vitamina D non devono essere assunti in concomitanza con il paracalcitolo, a causa di un aumento del rischio di ipercalcemia e di un incremento del prodotto Ca x P (vedere paragrafo 4.5).

La tossicità da digitale è potenziata dall'ipercalcemia di qualunque origine; di conseguenza, deve essere adottata la massima cautela nei pazienti sottoposti a terapia con paracalcitolo che assumono contemporaneamente digitale (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela se si somministrano contemporaneamente paracalcitolo e ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Una dose di 40 µg di questo medicinale somministrato a un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione da 18 a 45 mg/kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) da circa 3 a 8 mg/100 ml.

Per confronto, per un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra, il BAC è probabile che sia di circa 50 mg/100 ml.

La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo può portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con il paracalcitolo in forma iniettabile. Tuttavia, è stato condotto uno studio per valutare l'interazione tra ketoconazolo e paracalcitolo utilizzando la formulazione in capsule.

Il ketoconazolo è noto essere un inibitore non specifico di diversi enzimi del citocromo P450. I dati disponibili sia *in vivo* che *in vitro* suggeriscono che il ketoconazolo può interagire con gli enzimi che sono responsabili del metabolismo del paracalcitolo e altri analoghi della Vitamina D. Bisogna prestare particolare attenzione quando il paracalcitolo viene somministrato insieme a ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). L'effetto di dosi multiple di ketoconazolo somministrato al dosaggio di 200 mg, due volte al giorno per 5 giorni, sulla farmacocinetica del paracalcitolo capsule è stato studiato in soggetti sani. In presenza di ketoconazolo la C_{max} del paracalcitolo è stata influenzata in maniera minima, mentre la AUC_{0-∞} è quasi raddoppiata. L'emivita media del paracalcitolo è stata di 17,0 ore in presenza di ketoconazolo in confronto a 9,8 ore, quando il paracalcitolo è stato somministrato da solo. I risultati di questo studio indicano che a seguito di somministrazione orale di paracalcitolo l'aumento massimo della AUC_{0-∞} del paracalcitolo dovuta all'interazione farmacologica con il ketoconazolo non dovrebbe essere maggiore di due volte.

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmacologica. La tossicità da digitale risulta potenziata dalla presenza di ipercalcemia di qualunque origine; di conseguenza, deve essere adottata la massima cautela nel caso in cui la digitale sia prescritta in concomitanza con il paracalcitolo (vedere paragrafo 4.4).

I prodotti a base di fosfato o composti analoghi alla vitamina D non devono essere assunti in concomitanza con il paracalcitolo, a causa di un aumento del rischio di ipercalcemia e di un incremento del prodotto Ca x P (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di dosi elevate di medicinali contenenti calcio o di diuretici tiazidici potrebbe aumentare il rischio di ipercalcemia.

Medicinali contenenti magnesio (ad esempio antiacidi) non devono essere assunti in concomitanza a medicinali contenenti vitamina D, in quanto si potrebbe manifestare ipermagnesemia.

Medicinali contenenti alluminio (ad esempio antiacidi o leganti del fosfato) non devono essere somministrati in terapie a lungo termine in associazione a medicinali contenenti vitamina D, in quanto si potrebbero verificare un aumento dei livelli ematici di alluminio e tossicità ossea da alluminio.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

I dati relativi all'uso di paracalcitolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3.). Paracalcitolo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento:

Non è noto se paracalcitolo/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di paracalcitolo/metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3.).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

La decisione se interrompere l'allattamento o se interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con paracalcitolo deve essere presa valutando sia il beneficio dell'allattamento per il neonato sia il beneficio della terapia a base di paracalcitolo per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di paracalcitolo sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3.).

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

Possono verificarsi capogiri in seguito alla somministrazione di paracalcitolo, che possono alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici di Fase II/III/IV, circa 600 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con paracalcitolo. Nel complesso il 6% dei pazienti trattati con paracalcitolo ha riportato reazioni avverse.

La reazione avversa più comune associata alla terapia con paracalcitolo è stata l'ipercalcemia, verificatasi nel 4,7% dei pazienti. L'ipercalcemia dipende dal livello di sovrasoppressione del paratormone e può essere ridotta al minimo grazie ad un'adeguata determinazione della dose.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le possibili reazioni avverse correlate al paracalcitolo, sia cliniche che di laboratorio, sono riportate nella seguente tabella secondo la convenzione MedDRA per classificazione organo sistemica, reazione avversae frequenza. Per ciò che riguarda la frequenza sono state utilizzate le seguenti categorie: 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).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Sepsi, infezione polmonare, faringite, infezione della vagina, influenza	Non Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro della mammella	Non Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, leucopenia, linfadenopatia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non Comune
	Edema della laringe, angioedema, orticaria	Non nota
Patologie endocrine	Iparatiroidismo	Comune
	Iperparatiroidismo	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, iperfosfatemia	Comune
	Iperkaliemia, ipocalcemia, anoressia	Non Comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale, vaneggiamento, depersonalizzazione, agitazione, insonnia, nervosismo	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, disgeusia.	Comune
	Coma, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, sincope, mioclono, ipoestesia, parestesia, capogiro	Non comune
Patologie dell'occhio	Glaucoma, congiuntivite	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Disturbo dell'orecchio	Non comune
Patologie cardiache	Arresto cardiaco, aritmia, flutter atriale	Non comune
Patologie vascolari	Iperensione, ipotensione,	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Edema polmonare, asma, dispnea, epistassi, tosse	Non comune

Patologie gastrointestinali	Emorragia del retto, colite, diarrea, gastrite, dispepsia, disfagia, dolore addominale, costipazione, nausea, vomito, bocca secca, patologia gastrointestinale	Non comune
	Emorragia gastrointestinale	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Dermatite bollosa, alopecia, irsutismo, eruzione cutanea, iperidrosi	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, rigidità articolare, dolore dorsale, contrazione muscolare, mialgia	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario, disfunzione erettile	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Disturbi dell'andatura, edema, edema periferico, dolore, dolore in sede di iniezione, piressia, dolore toracico, condizione aggravata, astenia, malessere, sete	Non Comune
Esami diagnostici	Tempo di sanguinamento prolungato, aspartato aminotransferasi aumentata, analisi di laboratorio anormale, peso corporeo diminuito	Non comune

La frequenza delle reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing non può essere stimata ed è stata riportata come 'Non nota'.

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.

4.9. Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Il sovradosaggio di paracalcitolo può determinare ipercalcemia, ipercalcinuria, iperfosfatemia ed una eccessiva soppressione del PHT (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di sovradosaggio i segni e sintomi di ipercalcemia (livelli sierici di calcio) devono essere monitorati e comunicati al medico. Il trattamento deve essere iniziato in maniera appropriata.

Il paracalcitolo non viene eliminato in maniera significativa mediante la dialisi. Il trattamento dei pazienti che presentano un'ipercalcemia significativa dal punto di vista clinico consiste nell'immediata riduzione del dosaggio o nell'immediata interruzione della terapia con paracalcitolo e prevede una dieta a basso contenuto di calcio, la sospensione degli integratori di calcio, la mobilizzazione del paziente, il controllo degli squilibri elettrolitici e dei liquidi, una valutazione delle alterazioni del tracciato elettrocardiografico (di fondamentale importanza nei pazienti che vengono trattati con digitale) e l'emodialisi o la dialisi peritoneale con dializzato privo di calcio, secondo quanto consentito.

Una volta che i livelli sierici di calcio sono tornati nei normali limiti, il paracalcitolo può essere somministrato nuovamente ad un dosaggio inferiore. Se si verifica un persistente e marcato aumento dei livelli sierici di calcio, deve essere tenuta in considerazione la varietà di alternative terapeutiche disponibili. Queste includono l'uso di farmaci come fosfati e corticosteroidi così come misure per indurre la diuresi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Agenti antiparatiroidi - codice ATC: H05BX02.

Meccanismo d'azione:

Il paracalcitolo è un analogo sintetico del calcitriolo, la forma biologicamente attiva della vitamina D, con modifiche sulla catena laterale (D2) e sull'anello A (19-nor). A differenza del calcitriolo, il paracalcitolo è un attivatore selettivo del recettore della vitamina D (VDR). Il paracalcitolo stimola selettivamente i recettori della vitamina D a livello delle ghiandole paratiroidi senza provocare l'aumento dei recettori della vitamina D a livello intestinale e risulta meno attivo sul riassorbimento osseo. Il paracalcitolo stimola, inoltre, i recettori calcio-sensibili (CaSR) presenti a livello delle ghiandole paratiroidi. Di conseguenza, il paracalcitolo riduce i livelli di paratormone (PTH) inibendo la proliferazione delle paratiroidi e diminuendo la sintesi e la secrezione di PTH, con un impatto minimo sui livelli di calcio e fosforo; il paracalcitolo può agire direttamente sugli osteoblasti per preservare il volume osseo e migliorare le superfici di mineralizzazione. La correzione dei livelli alterati di paratormone, unitamente alla normalizzazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo, può prevenire o curare la malattia ossea metabolica associata ad insufficienza renale cronica.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia del paracalcitolo iniettabile sono state valutate in uno studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 29 pazienti pediatriche con

insufficienza renale cronica allo stadio terminale, emodializzati, di età compresa tra 5 e 19 anni. Nello studio i sei pazienti più giovani trattati con paracalcitolo avevano un'età compresa tra 5 e 12 anni. La dose iniziale di paracalcitolo è stata rispettivamente di 0,04 microgrammi/kg 3 volte a settimana, se i livelli basali di iPTH erano inferiori a 500 pg/ml, oppure di 0,08 microgrammi/kg 3 volte a settimana se i livelli basali di iPTH erano ≥ 500 pg/ml. La dose di paracalcitolo è stata aggiustata con incrementi di 0,04 microgrammi/kg in base ai livelli sierici di iPTH, calcio e prodotto Ca x P. Ha completato lo studio il 67% dei pazienti trattati con paracalcitolo ed il 14% dei pazienti trattati con placebo. Il 60% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con paracalcitolo ha avuto 2 diminuzioni consecutive del 30% dei livelli di iPTH rispetto al basale in confronto al 21% dei pazienti appartenenti al gruppo placebo. A causa di eccessivi aumenti dei livelli di iPTH il 71% dei pazienti appartenenti al gruppo placebo ha dovuto abbandonare lo studio.

Nessun paziente né nel gruppo paracalcitolo né nel gruppo placebo, ha sviluppato ipercalcemia. Non ci sono dati disponibili per pazienti con età inferiore ai 5 anni.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica del paracalcitolo è stata studiata nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) per i quali è stato necessario ricorrere all'emodialisi. Il paracalcitolo viene somministrato sotto forma di iniezione in bolo per via endovenosa. Entro due ore dalla somministrazione di dosi comprese tra 0,04 e 0,24 microgrammi/kg, le concentrazioni di paracalcitolo diminuiscono rapidamente; successivamente, le concentrazioni di paracalcitolo si sono ridotte in maniera logaritmicamente lineare, con un'emivita media di circa 15 ore. Inoltre, in presenza di un dosaggio multiplo, non è stato osservato alcun accumulo di paracalcitolo. Il legame alle proteine plasmatiche del paracalcitolo *in vitro* è risultato esteso (> 99.9%) e non saturabile per tutto il range di concentrazione compreso tra 1 ng/ml e 100 ng/ml.

Biotrasformazione

Sia nelle urine che nelle feci, sono stati individuati svariati metaboliti sconosciuti e nelle urine non è stata riscontrata la presenza di paracalcitolo rilevabile. Questi metaboliti non sono stati caratterizzati né si è proceduto alla loro identificazione. Nel complesso, tali metaboliti hanno contribuito al 51% della radioattività urinaria ed al 59% della radioattività fecale.

Caratteristiche Farmacocinetiche del paracalcitolo in pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (dose di 0,24 mcg/kg)		
Parametri	N	Valori (Media \pm SD)
C_{max} (5 minuti dopo il bolo)	6	1850 \pm 664 (pg/ml)
$AUC_{0-\infty}$	5	27382 \pm 8230 (pg•hr/ml)
CL	5	0,72 \pm 0,24 (l/h)
V_{ss}	5	6 \pm 2 (l)

Eliminazione

Nei soggetti sani, è stato condotto uno studio nel corso del quale è stata somministrata per via endovenosa un'unica dose-bolo di 0,16 microgrammi/kg di ³H-paracalcitolo (n=4), la radioattività osservata a livello plasmatico è stata ascritta alla sostanza principale. Il paracalcitolo è stato eliminato principalmente mediante escrezione epatobiliare, in quanto il 74% della dose radioattiva è stato rinvenuto nelle feci e solo il 16% è stato ritrovato nelle urine.

Popolazioni speciali

Genere, razza ed età: nei pazienti adulti studiati, non sono state osservate differenze farmacocinetiche correlate all'età o al genere. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche dovute alla razza.

Compromissione epatica: le concentrazioni libere di paracalcitolo nei pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata, sono simili a quelle segnalate nei soggetti sani e in questa popolazione di pazienti non è necessario procedere ad un aggiustamento della dose. Non esiste alcuna esperienza in merito ai pazienti affetti da compromissione epatica grave.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati salienti emersi nel corso degli studi sulla tossicità a dose ripetuta nei roditori e nei cani sono generalmente ascritti all'attività calcemica del paracalcitolo. Gli effetti che non sono risultati palesemente correlati all'ipercalcemia hanno incluso una diminuzione della conta dei globuli bianchi nei cani, l'insorgenza di atrofia timica nei cani e la presenza di valori alterati del tempo di tromboplastina parziale attivata (aumentato nei cani e diminuito nei ratti). Nel corso degli studi clinici con paracalcitolo, non sono state osservate modificazioni della conta dei globuli bianchi.

Il paracalcitolo non ha determinato effetti negativi sulla fertilità dei ratti di sesso maschile o femminile ed è stato dimostrato che non possiede alcuna attività teratogena né nei ratti né nei conigli. Dosi elevate di altri preparati a base di vitamina D, somministrate ad animali in gravidanza, hanno indotto teratogenesi. È stato dimostrato che il paracalcitolo è in grado di influenzare la vitalità fetale e può promuovere, nei ratti appena nati, un aumento significativo della mortalità peri-natale e post-natale, quando somministrato a dosi tossiche per la madre.

Nel corso di una serie di esami sulla tossicità genetica *in vitro* ed *in vivo*, è stato evidenziato che il paracalcitolo non possiede alcuna potenziale attività genotossica.

Gli studi sulla cancerogenicità nei roditori non indicano la presenza di alcun rischio particolare nel caso in cui il paracalcitolo venga usato nell'uomo.

Le dosi somministrate e/o le esposizioni sistemiche al paracalcitolo sono state leggermente più elevate delle dosi terapeutiche/esposizioni sistemiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Macrogol 15-idrossistearato

Etanolo

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

10

10

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

6.3. Periodo di validità

2 anni.

Utilizzare immediatamente dopo l'apertura.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Ogni fiala di vetro tipo 1 contiene 1 ml o 2 ml di soluzione iniettabile.

Le presentazioni di Paracalcitolo Mylan sono:

Paracalcitolo Mylan 2 microgrammi/ml soluzione iniettabile

Confezione contenente 5 fiale da 1 ml di soluzione iniettabile (2 microgrammi/1 ml)

Confezione contenente 5 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile (4 microgrammi/2 ml)

Paracalcitolo Mylan 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile

Confezione contenente 5 fiale da 1 ml di soluzione iniettabile (5 microgrammi/1 ml)

Confezione contenente 5 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile (10 microgrammi/2 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali somministrati per via parenterale devono essere sottoposti a un'ispezione visiva per verificare la presenza di sostanze corpuscolari e di un eventuale colorazione, prima di procedere alla somministrazione. La soluzione è trasparente ed incolore.

Esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata deve essere gettata.

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

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042594010 - "2 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 1 ML

042594022 - "2 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 2 ML

042594034 - "5 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 1 ML

042594046 - "5 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 2 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 Giugno 2014

Data del rinnovo più recente: 23 Giugno 2018.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco