

CALCITRIOLO	NTC	1	microgrammi/ml	soluzione	iniettabile	per uso
endovenoso						
CALCITRIOLO	NTC	2	microgrammi/ml	soluzione	iniettabile	per uso
endovenoso						
Calcitriolo						
Medicinale equivalente						

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA:
Vitamina D e analoghi

INDICAZIONI:

Trattamento dell'ipocalcemia e/o dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale cronica.

CONTROINDICAZIONI:

Calcitriolo NTC é controindicato:

- in tutti i disturbi associati ad ipercalcemia
 - in pazienti con nota ipersensibilità a calcitriolo (o a farmaci della stessa classe) e ad uno qualsiasi degli eccipienti
- se vi é evidenza di tossicità dovuta alla vitamina D

PRECAUZIONI PER L'USO

Esiste una stretta relazione tra il trattamento con calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia.

Possono scatenare l'ipercalcemia un brusco rialzo dell'assunzione di calcio risultante da cambiamenti nella dieta (ad es. aumentato consumo di latte e suoi derivati) o l'assunzione incontrollata di preparazioni a base di calcio. Si deve raccomandare ai pazienti ed alle loro famiglie l'obbligatorietà ad una stretta adesione alla dieta prescritta ed è necessario istruirli su come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia.

Dovrebbero essere controllati periodicamente i livelli sierici di calcio, fosforo, magnesio e fosfatasi alcalina e il calcio e il fosforo urinario delle 24 ore.

Durante la fase iniziale del trattamento, i livelli sierici di calcio e fosforo dovranno essere controllati più frequentemente (due volte a settimana).

Non appena i livelli di calcio sierico salgono a 1mg/100 ml (250µmol/l) oltre la concentrazione normale (9-11mg/100ml, o 2250-2750µmol/l), o la creatinina sierica aumenta a >120µmol/l, il trattamento con Calcitriolo NTC deve essere interrotto immediatamente sino a ristabilire normali concentrazioni di calcio (vedere paragrafo 4.2 Dose, modo e tempo di somministrazione).

Sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia i pazienti immobilizzati, come ad esempio quelli che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico.

Il Calcitriolo dovrà essere somministrato con cautela in pazienti che assumono digitalici, in quanto una eventuale ipercalcemia indotta potrebbe aggravare l'aritmia cardiaca.

Calcitriolo eleva i livelli sierici di fosfato inorganico.

Mentre questo é auspicabile in pazienti con ipofosfatemia, si richiede invece cautela in pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di calcificazione ectopica.

In questi casi, il livello di fosfato nel plasma deve essere mantenuto ad una concentrazione normale (2-5mg/100ml o 0.65-1.62mmol/l) tramite somministrazione orale di appropriati agenti leganti il fosfato ed una dieta a basso contenuto di fosfato.

Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia (Ca x P) non deve superare i 70 mg²/dl².

Devono continuare la loro terapia orale di fosfato i pazienti con rachitismo da resistenza a vitamina D (ipofosfatemia familiare) che vengono trattati con Calcitriolo NTC.

Tuttavia è necessario tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato, visto che questo effetto può modificare il bisogno di integrazione di fosfato.

Poiché il calcitriolo è il metabolita disponibile più efficace della vitamina D, non si deve prescrivere nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con Calcitriolo NTC, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitato.

Se il paziente passa da una terapia con ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, potrebbero essere necessari molti mesi prima che la concentrazione ematica di ergocalciferolo ritorni ai valori base (vedere paragrafo Sovradosaggio).

I pazienti con una funzione renale normale che assumono Calcitriolo NTC devono evitare la disidratazione. Si deve sempre mantenere un'adeguata assunzione di liquidi.

In pazienti con una funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento di creatinina sierica.

Se l'ormone paratiroideo (PTH) scende a livelli anormali, si può sviluppare la malattia adinamica delle ossa. Nell'impossibilità di eseguire biopsia ossea per altre ragioni (diagnostiche), i livelli di PTH possono essere utilizzati come indice di turnover osseo. Se nei pazienti trattati con calcitriolo i livelli di paratormone (PTH) sierico scendono sotto i livelli raccomandati (da 1.5 a 3 volte il limite superiore di normalità) la dose di calcitriolo deve essere ridotta o la terapia interrotta.

L'interruzione del trattamento con il calcitriolo può comportare un effetto rebound, pertanto si raccomanda di raggiungere una dose di mantenimento con una graduale diminuzione della dose.

La perdita di tessuto osseo può essere eccessiva ed eccedere il 5% all'anno nell'immediato periodo post-trapianto. La terapia con Calcitriolo nel trattamento post-trapianto non è documentata.

Non ci sono sufficienti dati riguardanti il trattamento di calcitriolo dell'osteoporosi post-menopausa.

L'ipercalcemia cronica può portare a calcificazioni vascolari generalizzate, nefrocalcinosi di altri tessuti molli.

Valutazioni radiologiche di regioni anatomiche sospette possono risultare utili per una diagnosi precoce di tali condizioni.

È disponibile un numero limitato di dati sull'uso di calcitriolo soluzione iniettabile in pazienti pediatrici. La sicurezza e l'efficacia del calcitriolo nei bambini non è stata stabilita.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Dal momento che il calcitriolo è il metabolita disponibile più efficace della vitamina D, non si deve prescrivere nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il

trattamento con calcitriolo, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitato. Se il paziente passa da una terapia con ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, potrebbero essere necessari molti mesi prima che la concentrazione ematica di ergocalciferolo ritorni ai valori base.

Devono essere evitate dosi farmacologiche di vitamina D e suoi derivati durante il trattamento con Calcitriolo NTC per evitare possibili effetti addizionali e ipercalcemia. Si devono seguire rigorosamente le istruzioni sul regime dietetico prescritto, con particolare riguardo a supplementi di calcio, ed è da evitarsi l'assunzione incontrollata di preparazioni addizionali contenenti calcio.

Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. Il dosaggio di calcitriolo deve essere determinato accuratamente in pazienti in terapia con digitale dal momento che l'ipercalcemia in tali pazienti può provocare aritmie cardiache (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso).

Esiste una relazione di antagonismo funzionale tra analoghi di vitamina D, che promuovono l'assorbimento di calcio, e i corticosteroidi, che al contrario l'inibiscono. Farmaci contenenti magnesio (come ad es. gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e non devono perciò essere assunti durante terapia con Calcitriolo NTC da pazienti sottoposti a dialisi renale cronica.

Poiché Calcitriolo NTC ha anche effetto sul trasporto di fosfato nell'intestino, reni ed ossa, il dosaggio di agenti leganti il fosfato deve essere aggiustato a seconda della concentrazione sierica di fosfato (valori normali: 2-5 mg/100ml, o 0.65-1.62 mmol/l).

I pazienti con rachitismo dovuto a resistenza a vitamina D (ipofosfatemia familiare) devono continuare la loro terapia orale di fosfato. Tuttavia è necessario tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato da parte del calcitriolo, visto che questo effetto può modificare il bisogno di integrazione di fosfato.

La somministrazione di induttori enzimatici come la fenitoina o il fenobarbital può condurre ad un aumentato metabolismo e quindi a ridotti livelli serici di calcitriolo. Perciò, possono essere necessarie alte dosi di calcitriolo se questi farmaci vengono somministrati in concomitanza.

I sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina e sevelamer, possono ridurre l'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili alterando così l'assorbimento intestinale di calcitriolo.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Si è verificata una stenosi supravulvare aortica in feto di conigli con dosi quasi letali di vitamina D somministrata alle coniglie gravide. Non c'è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogena nell'uomo anche a dosi molto alte.

Calcitriolo NTC deve essere usato in gravidanza soltanto se i benefici superano il rischio potenziale per il feto.

Si può ipotizzare che il calcitriolo esogeno passi nel latte materno. Considerando la possibilità di ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse di Calcitriolo NTC nei lattanti, le madri possono allattare mentre assumono Calcitriolo NTC a condizione che i livelli di calcio sierico della madre e del neonato vengano monitorati.

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

Sulla base del profilo farmacodinamico degli eventi avversi segnalati, si presume che questo prodotto sia sicuro o che sia improbabile un suo effetto avverso su tale capacità.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE:

La dose ottimale di Calcitriolo deve essere attentamente determinata per ciascun paziente. L'efficacia di una terapia di Calcitriolo si basa sull'ipotesi che ciascun paziente riceva un'appropriata quantità giornaliera di calcio. La dose iniziale di Calcitriolo consigliata, in relazione alla gravità dell'ipocalcemia e/o dell'iperparatiroidismo secondario, va da 1,0 microgrammi (0,02 microgrammi/kg) a 2,0 microgrammi somministrati 3 volte la settimana a giorni alterni.

Sono state tuttavia impiegate dosi iniziali che vanno da 0,5 microgrammi fino a 4,0 microgrammi 3 volte la settimana.

Il calcitriolo è di norma somministrato in bolo per via endovenosa alla fine del trattamento di emodialisi. Se non viene riscontrata una risposta soddisfacente nei parametri biochimici e nelle manifestazioni cliniche dello stato della malattia, il dosaggio può essere aumentato; l'incremento della dose può variare da 0,5 microgrammi a 1 microgrammi ad intervalli di 2-4 settimane. Sono stati impiegati incrementi del dosaggio da 0,25 microgrammi a 2 microgrammi per una volta e sono state raggiunte dosi massime fino a 8 microgrammi 3 volte la settimana.

Durante questo periodo di titolazione, i livelli sierici di calcio e fosforo vanno controllati almeno 2 volte la settimana; nel caso si manifesti ipercalcemia o il prodotto calcio/fosforo (Ca x P) sia superiore a 70, la somministrazione del farmaco, dovrà essere immediatamente sospesa fino a quando non siano stati ripristinati valori normali di questi parametri.

Successivamente la terapia deve riiniziare ad un dosaggio più basso. Può essere necessario ridurre le dosi al ridursi dei livelli di PTH in risposta alla terapia.

I prodotti farmaceutici per uso parenterale, devono essere ispezionati visivamente, prima della somministrazione per l'eventuale presenza di particelle sospese o imbrunimento del prodotto.

La soluzione di calcitriolo si presenta come soluzione limpida, con una colorazione che può variare da incolore a gialla. Questa eventuale variazione di colore non influisce sull'attività terapeutica del prodotto che rimane valida per tutto il periodo indicato sulla confezione.

Gettare la quantità di farmaco rimasta inutilizzata.

Uso in pediatria: Non essendo stata dimostrata la sicurezza del calcitriolo in pediatria, se ne sconsiglia l'uso nei bambini.

SOVRADOSAGGIO

Tattamento dell'ipercalcemia asintomatica (vedere paragrafo Dose, modo e tempo di somministrazione)

Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi di sovradosaggio sono gli stessi di quelli osservati con la vitamina D. L'assunzione di alte dosi di calcio e fosfato assieme a Calcitriolo NTC possono causare sintomi analoghi. Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia (Ca x P) non deve superare 70mg²/dl². Un alto livello di calcio nel paziente dializzato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

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

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, possibili stati febbrili accompagnati da sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni del tratto urinario.

L'ipercalcemia può portare a calcificazione metastatica di corteccia renale, miocardio, polmoni e pancreas.

Si consigliano monitoraggi del calcio sierico. Se persistessero concentrazioni elevate di calcio nel siero, si possono somministrare fosfati e corticosteroidi e si possono adottare misure per indurre una diuresi adeguata.

Alti livelli di ipercalcemia (>3.2 mmol/L) possono portare ad insufficienza renale, particolarmente se i livelli di fosfato ematico sono normali o elevati a causa di un'alterata funzione renale.

Trattamento di ipercalcemia e sovradosaggio da calcitriolo per iniezione in pazienti in emodialisi:

Il trattamento generale dell'ipercalcemia (concentrazione di calcio maggiore di 1mg/dl rispetto al limite superiore del range normale) consiste nell'interruzione immediata della terapia con calcitriolo, nell'adozione di una dieta povera di calcio e nella sospensione dei supplementi di calcio. Deve essere valutata la diminuzione nella concentrazione di calcio nelle soluzioni per la dialisi. I livelli ematici di calcio devono essere determinati giornalmente fino al raggiungimento dei livelli normali di calcio.

Solitamente l'ipercalcemia si risolve in 2-7 giorni. Quando i livelli di calcio ritornano ai valori normali, la terapia con calcitriolo può essere ristabilita alla dose di 0.5 mcg in meno rispetto alla precedente terapia. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati almeno due volte a settimana durante l'aggiustamento della dose.

Trattamento del sovradosaggio accidentale da calcitriolo per iniezione:

Il trattamento di sovradosaggi accidentali acuti di calcitriolo dovrà consistere in generali terapie di supporto. Dovranno essere effettuate determinazioni ripetute degli elettroliti sierici (in special modo del calcio) e della quantità di calcio escreta nelle urine, e valutate le anomalie elettrocardiografiche dovute a ipercalcemia. Un controllo di questo genere è essenziale nei pazienti che assumono digitalici. In caso di sovradosaggio accidentale, è consigliabile anche sospendere l'assunzione di supplementi di calcio ed adottare un regime dietetico povero di calcio.

Data la durata relativamente breve dell'azione farmacologica del calcitriolo, non sarà probabilmente necessario adottare ulteriori misure.

Comunque, qualora dovessero persistere elevati livelli di calcio nel siero, vi sono alternative terapeutiche che possono essere prese in considerazione, in rapporto alle condizioni, generali del paziente.

Queste alternative includono l'uso di farmaci quali calcitonina, plicamycin, nitrato di gallio, bifosfonati, mitramicina e glicocorticoidi così come misure per indurre una diuresi forzata e l'impiego in emodialisi di un dialisato privo di calcio.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Calcitriolo NTC avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CALCITRIOLO NTC, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Calcitriolo NTC può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

I segni ed i sintomi di intossicazione da vitamina D associata ad ipercalcemia sono:

1. Fase iniziale

Debolezza, sonnolenza, cefalea, vomito, nausea, secchezza della bocca, stipsi, dolori muscolari, dolori alle ossa e sapore metallico.

2. Fase avanzata

Poliuria, polidipsia, anoressia, perdita di peso, enuresi notturna, congiuntivite (calcifica), pancreatite, fotofobia, rinorrea, prurito, ipertermia, diminuzione della libido, ALT e AST elevati, calcificazione ectopica, ipertensione, nefrocalcosi, nefrolitiasi, ipercolesterolemia, iperazotemia, albuminuria e raramente psicosi manifeste.

Studi clinici

Le reazioni avverse (ADR) elencate qui di seguito riflettono l'esperienza acquisita nel corso degli studi clinici condotti con calcitriolo e dalla sorveglianza post-marketing. La reazione avversa più comunemente riportata è l'ipercalcemia.

Le reazioni avverse elencate in Tabella 1 sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza definiti secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità

Tabella 1 - Sommario delle ADR avvenute in pazienti che utilizzano calcitriolo

Classificazione e per Sistemi e Organi	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 di peso
Disturbi psichiatrici				Apatia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, Disturbo sensoriale
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Nausea	Vomito	Stipsi, Dolore addominale superiore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Eritema, Prurito

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Ritardo della crescita

Patologie renali e urinarie

Infezione del tratto urinario

Poliuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Calcinosi, Piressia, Sete

Esami diagnostici

Aumento della creatinina plasmatica

Dal momento che il calcitriolo esercita l'attività della vitamina D, possono insorgere effetti avversi che sono simili a quelli osservati quando si assume una dose eccessiva di vitamina D, ad es. sindrome ipercalcemica o intossicazione da calcio (a seconda della gravità e della durata dell'ipercalcemia) (vedere paragrafi Precauzioni per l'uso). Sintomi acuti occasionali includono appetito ridotto, cefalea, nausea, vomito, dolori addominali o dolore addominale superiore e stipsi.

A causa della breve emivita biologica di calcitriolo, studi farmacocinetici hanno mostrato la normalizzazione di elevati livelli di calcio sierico entro pochi giorni dall'interruzione del trattamento, cioè assai più rapidamente che nei trattamenti con preparazioni di vitamina D3.

Effetti cronici possono includere, debolezza muscolare, diminuzione di peso, disturbo sensoriale, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita e infezioni del tratto urinario.

In concomitanza con l'ipercalcemia e l'iperfosfatemia $>6\text{mg}/100\text{ml}$ o $1.9\text{mmol}/\text{l}$, può verificarsi calcinosi; questo fenomeno può essere visibile radiograficamente.

Possono insorgere in individui predisposti reazioni di ipersensibilità quali eruzione cutanea, eritema, prurito e orticaria

Anomalie di Laboratorio

In pazienti con una funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento della creatinina ematica.

Post Marketing

E' molto basso il numero di effetti avversi segnalati con l'uso clinico di Calcitriolo NTC monitorati per un periodo di 15 anni per tutte le indicazioni ed ogni singolo effetto, inclusa l'ipercalcemia, ha una percentuale di incidenza dello 0.001% o inferiore.

Ulteriori sintomi acuti osservati con la formulazione iniettabile sono debolezza, sonnolenza, secchezza della bocca, dolori muscolari, gusto metallico e fastidio epigastrico.

Ulteriori sintomi cronici osservati con la formulazione iniettabile includono nocturia, congiuntivite (calcifica), pancreatite, fotofobia, rinorrea, diminuzione della libido, urea ematica aumentata, albuminuria, ipercolesterolemia, SGOT e SGPT aumentate, calcificazione ectopica, ipertensione, aritmie cardiache e raramente psicosi manifesta.

Sono stati osservati rari casi di anafilassi e rossore localizzato al sito di iniezione con l'uso della formulazione iniettabile. Occasionalmente è stata osservata la comparsa di dolore lieve al sito d'iniezione.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Non congelare.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE:

CALCITRIOLO NTC 1 microgrammi/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

Principio attivo: Calcitriolo 1 microgrammo

Eccipienti: Polisorbato 20, sodio cloruro, sodio ascorbato, sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

CALCITRIOLO NTC 2 microgrammi/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

Principio attivo: Calcitriolo 2 microgrammi

Eccipienti: Polisorbato 20, sodio cloruro, sodio ascorbato, sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO:

Soluzione iniettabile per uso endovenoso. Astuccio da 25 fiale.

TITOLARE A.I.C.:

NTC S.R.L. - Via Luigi Razza,3 _ 20124 Milano

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE:

Kern Pharma S.L. - Poligono Industrial Colon II, C/Venus, 72 - Terrassa (Barcellona)

**Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agencia Italiana del Farmaco:
Febbraio 2012**

Agencia Italiana del Farmaco