

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

- CALCITRIOLO NTC 1 microgrammi/ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso
- CALCITRIOLO NTC 2 microgrammi/ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Calcitriolo NTC1 microgrammi soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

Principio attivo: Calcitriolo 1 microgrammo

Calcitriolo PH&T 2 microgrammi soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

Principio attivo: Calcitriolo 2 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La dose ottimale di Calcitriolo deve essere attentamente determinata in ciascun paziente.

L'efficacia di una terapia a base di calcitriolo si basa sul presupposto che ciascun paziente riceva un appropriato ed adeguato apporto giornaliero 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 NTC 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 µg ad intervalli di 2-4 settimane.

Sono stati impiegati incrementi di dosaggio da 0,25 microgrammi a 2 microgrammi per 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 i valori normali di questi parametri.

Successivamente la terapia deve riiniziare ad un dosaggio più basso. Può essere necessario ridurre le dosi di Calcitriolo al ridursi dei livelli di PTH (ormone paratiroideo o paratormone) in risposta alla terapia.

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.

Popolazione pediatrica:

Non è stata dimostrata la sicurezza e l'efficacia del Calcitriolo in pediatria.

4.3.

Controindicazioni

Calcitriolo NTCé controindicato:

- in tutte le patologie associate ad ipercalcemia;
- in pazienti con ipersensibilità nota al calcitriolo (o a medicinali della stessa classe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- se vi é evidenza di tossicità dovuta alla vitamina D.

4.4.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 NTCdeve essere interrotto immediatamente sino a ristabilire normali concentrazioni di calcio (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo 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 ($\text{Ca} \times \text{P}$) non deve superare i $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$.

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

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 PH&T, 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 (vedi paragrafo 4.9 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 pediatriche. La sicurezza e l'efficacia del calcitriolo nei bambini non è stata stabilita.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che il calcitriolo é il metabolita disponibile piú 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 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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 (ipofosfemia 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.

4.6. Gravidanza e allattamento

Si è verificata una stenosi supravalvolare aortica in feti 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.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare 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.

4.8. Effetti indesiderati

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, nefrocalcinosi, 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 per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Disturbi del	Ipercalcemia		Appetito	Orticaria Polidipsia,

metabolismo e della nutrizione		ridotto	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 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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, ipertensione, 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.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9.

Sovradosaggio

Trattamento dell'ipercalcemia asintomatica (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione)

Poiché il calcitriolo é 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 ($Ca \times P$) non deve superare $70\text{mg}^2/\text{dl}^2$. 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 serico. 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 $1\text{mg}/\text{dl}$ 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.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi codice ATC: A11CC04

Il calcitriolo è la forma biologicamente più attiva della vitamina D3 (colecalfiferolo).

L'apporto naturale o endogeno di vitamina D nell'uomo dipende principalmente dalla conversione per irradiazione ultravioletta sulla cute della provitamina 7-deidrocolesterolo in vitamina D3.

La vitamina D3 deve essere a sua volta resa metabolicamente attiva nel fegato e nei reni (formazione di calcitriolo) prima di divenire pienamente efficace per i tessuti ai quali è destinata. La reazione iniziale viene catalizzata dall'enzima vitamina 25 idrossilasi presente nel fegato: il prodotto di tale reazione è 25-(OH)D3 (calcifediolo).

La seconda idrossilazione avviene nei mitocondri delle cellule renali e questa reazione viene attivata dalla 25-idrossivitamina D3 1 α -idrossilasi per produrre 1,25-(OH)2D3 (calcitriolo), la forma attiva della vitamina D3.

Gli organi bersaglio nei quali è conosciuta l'azione del calcitriolo sono l'intestino, le ossa, i reni e le ghiandole paratiroidi. Il calcitriolo è la forma conosciuta più attiva di vitamina D3 per la stimolazione del trasporto intestinale del calcio: in ratti uremici, il calcitriolo ha mostrato di stimolare l'assorbimento intestinale del calcio; nell'osso, il calcitriolo, unitamente all'ormone paratiroideo, stimola il riassorbimento del calcio e nei reni ne aumenta il riassorbimento tubulare.

Studi condotti in *vitro* ed in *vivo* hanno dimostrato che il calcitriolo efficacemente riduce in modo diretto la sintesi del PTH (ormone paratiroideo) da parte delle ghiandole paratiroidee.

Una condizione di resistenza alla vitamina D può verificarsi in pazienti uremici a causa dell'incapacità dei reni di convertire adeguatamente i precursori nel composto attivo calcitriolo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il calcitriolo, quando somministrato in bolo, risulta rapidamente disponibile a livello ematico. I metaboliti della vitamina D3, e quindi anche il calcitriolo, vengono trasportati nel sangue legati a proteine plasmatiche specifiche. L'attività farmacologica di una dose terapeutica di calcitriolo è di circa 3-5 giorni. Sono state individuate due vie metaboliche per il calcitriolo: la conversione in 1,24,25-(OH)3D3 ed in acido calcitroico.

È stato ampiamente dimostrato dalla letteratura scientifica che, indipendentemente dalla via di somministrazione, gli effetti metabolici del calcitriolo raggiungono il loro picco e persistono a lungo dopo che il livello del calcitriolo nel plasma è ritornato ai valori di base. Studi di farmacocinetica che

potrebbero risultare utili per dimostrare che il calcitriolo esogeno raggiunge il circolo ematico e viene eliminato allo stesso modo del composto endogeno, sarebbero di scarso valore per la determinazione del dosaggio terapeutico ottimale. La quantità ottimale di calcitriolo da somministrarsi deve essere determinata individualmente per ciascun paziente sulla base della gravità e della durata della patologia.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

Si sono verificati decessi in seguito alla somministrazione orale di calcitriolo a dosaggi di 25,6 microgrammi/kg in ratti neonati e di 11, 2 microgrammi/kg in ratti prematuri, ma non in ratti e topi ai quali era stata somministrata una dose di 10 microgrammi/kg. Queste dosi letali rappresentano rispettivamente circa 427 e 187 volte la somministrazione massima prevista per pazienti sottoposti a dialisi.

Un farmaco orale simile a base di calcitriolo ha una dose orale letale media di 2 mg/kg nel topo e maggiore di 5, 0 mg/kg nel ratto.

Somministrazioni singole di calcitriolo per via endovenosa di 20 microgrammi/kg (333 volte la massima somministrazione consigliata nell'uomo) sono risultate in topi e ratti adulti, prive di tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine su animali per valutare la potenziale cancerogenicità del Calcitriolo PH&T. Non si è manifestato alcun potere mutageno negli studi effettuati con il metodo Ames. Dopo la somministrazione orale di calcitriolo, non sono stati riscontrati effetti significativi sulla fertilità.

Il calcitriolo assunto oralmente è risultato avere effetti teratogeni in conigli quando somministrato in dosi da 4 a 15 volte superiori alla dose consigliata per l'uomo. Tutti i 15 feti di tre generazioni hanno dimostrato, a queste dosi, anomalie esterne e a livello scheletrico.

Tuttavia, nessuno dei 156 feti di altre 23 generazioni ha mostrato anomalie significative.

Si è verificata una stenosi supravalvolare aortica in feti di conigli con dosi quasi letali di vitamina D somministrata alle coniglie gravide. Non c'è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogenica negli umani anche a dosi molto alte.

Studi teratologici condotti su ratti non hanno mostrato evidenza di alcuna potenziale teratogenicità. Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20, cloruro di sodio, sodio ascorbato, fosfato di sodio bibasico anidro, fosfato di sodio monobasico monoidrato, sodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

E' stato dimostrato captazione di calcitriolo da parte di contenitori e cateteri di cloruro di polivinile (PVC).

Al fine di ridurre tale fenomeno di assorbimento, si consiglia di limitare al massimo il tempo di contatto del farmaco con il PVC.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Evitare il congelamento.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro.

Astuccio contenente 25 fiale da 1 mL per uso endovenoso

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sebbene il calcitriolo sia cristallino e incolore, il sodio ascorbato aggiunto come antiossidante al Calcitriolo è bianco o giallo molto pallido e la soluzione può diventare di colore giallo più intenso quando si combina con l'ossigeno dell'aria.

Gettare le quantità di farmaco rimasta inutilizzata nella fiala.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Calcitriolo NTC1 microgrammi/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 25 fiale 1 ml AIC 036119016

Calcitriolo NTC2 microgrammi/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 25 fiale 1 ml AIC 036119028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO