

FOGLIO ILLUSTRATIVO
CALCIJEX 1 mcg/mL Soluzione Iniettabile per uso Endovenoso
Calcitriolo

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Vitamina D3

INDICAZIONI

Calcijex (Calcitriolo iniettabile) è indicato per il trattamento dell'ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale cronica.

CONTROINDICAZIONI

Il calcitriolo è controindicato:

- in tutti i disturbi associati all' ipercalcemia
- in quei pazienti con nota ipersensibilità al calcitriolo (o a farmaci della stessa classe) o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti.
- se vi è evidenza di tossicità da 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.

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

Può svilupparsi una malattia adinamica se i livelli di PHT sono soppressi a livelli anormali. Se non è stata fatta la biopsia per altri motivi (diagnostici), i livelli di PHT possono essere usati per indicare il tasso di turnover osseo. Se i livelli di PHT scendono al di sotto dei limiti raccomandati (da 1,5 a 3 volte il limite superiore della norma), in pazienti trattati con calcitriolo, la dose di calcitriolo dovrebbe essere ridotta oppure si interrompe il trattamento. L'interruzione della terapia con calcitriolo può provocare un effetto rimbalzo, pertanto, si raccomanda la titolazione adeguata verso il basso per una dose di mantenimento.

Calcitriolo eleva i livelli sierici di fosfato inorganico.

Mentre questo è 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 (2-5 mg/100ml o 0.65-1.62 mmol/l) tramite somministrazione orale di appropriati leganti il fosfato ed una dieta a basso contenuto di fosfato.

Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia ($Ca \times P$) 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 Calcijex.

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

Poichè 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 Calcijex, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitata.

Se il paziente passa da una terapia a base di 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 Calcijex 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 della creatinina sierica.

Pazienti anziani:

Non è stato incluso negli studi clinici sul calcitriolo un numero sufficiente di pazienti di età uguale o superiore a 65 anni tale da determinare se questo tipo di pazienti risponda in maniera differente da quelli più giovani.

Ci sono dati limitati sull'uso del calcitriolo nei pazienti pediatrici. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia del calcitriolo nei bambini.

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 evitata.

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 evitati dosi farmacologiche di vitamina D e suoi derivati durante il trattamento con Calcijex 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 la terapia con Calcijex da pazienti sottoposti a dialisi renale cronica.

Poichè Calcijex 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 dovuti 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, visto che questo effetto può modificarne il bisogno supplementare.

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

Agenti sequestranti gli acidi biliari, inclusa la colestiramina e sevelamer, possono ridurre l'assorbimento intestinale di vitamine grasso-solubili, 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 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. Calcijex 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 Calcijex nei lattanti, le madri possono allattare mentre assumono Calcijex a condizione che i livelli di calcio sierico della madre e del neonato vengano monitorati.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 204,48 mmoli di sodio per ml. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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

Sono state tuttavia impiegate dosi iniziali che vanno da 0,5 mcg fino a 4,0 mcg 3 volte la settimana. Calcijex è usato solo per iniezione intravenosa.

Il Calcijex 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 mcg a 1 mcg ad intervalli di 2-4 settimane. Sono stati impiegati incrementi del dosaggio da 0,25 mcg a 2 mcg per una volta e sono state raggiunte dosi massime fino a 8 mcg 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.

Gettare la quantità di farmaco rimasta inutilizzata.

SOVRADOSAGGIO

Trattamento 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 di vitamina D.

L'assunzione di alte dosi di calcio e fosfato assieme a Calcijex possono causare sintomi analoghi (vedere paragrafo "Avvertenze speciali" e paragrafo "Effetti indesiderati").

Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia (Ca x P) non deve superare i 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, costipazione.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, possibile stati febbrili accompagnati da sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni del tratto urinario. L'ipercalcemia può portare a calcificazione metastatica della corteccia renale, miocardio, polmoni e pancreas.

Trattamento della ipercalcemia e sovradosaggio di iniezione di calcitriolo in pazienti in emodialisi

Il trattamento generale di ipercalcemia (maggiore di 1 mg / dL al di sopra del limite superiore del range normale) consiste nella sospensione immediata della terapia con calcitriolo, istituzione di una dieta a basso contenuto di calcio e la revoca sospensione di integratori di calcio. Si può considerare una diminuzione di calcio nella soluzione di dialisi. Livelli sierici di calcio devono essere determinati tutti i giorni fino ad avere una normocalcemia. Ipercalcemia di solito si risolve in 2-7 giorni. Quando i livelli di calcio nel siero sono tornati nei limiti della norma, la terapia con calcitriolo può essere ripresa con un dosaggio 0,5 µg meno della precedente terapia. I livelli sierici di calcio devono essere ottenuti valutati almeno due volte alla settimana durante la titolazione della dose.

Trattamento del sovradosaggio accidentale di iniezione di calcitriolo

Il trattamento del sovradosaggio acuto accidentale di calcitriolo deve consistere in misure generali di supporto. Seriali determinazioni seriali degli elettroliti sierici (in particolare calcio), tasso di escrezione urinaria di calcio e la valutazione delle anomalie elettrocardiografiche dovute a ipercalcemia devono essere ottenuti. Tale controllo è critico nei pazienti trattati con digitale. L'interruzione del supplemento di

calcio e l'avvio di una dieta a basso contenuto di calcio sono anche indicati in caso di sovradosaggio accidentale. Qualora i livelli di calcio nel sangue persistano, ci sono una varietà di alternative terapeutiche che possono essere considerate, a seconda delle condizioni di base del paziente. Approcci di gestione temporanea riportati in letteratura sono: diuresi salina forzata salina, emodialisi contro un dializzato privo di calcio e l'uso di farmaci come i bisfosfonati, mitramicina, calcitonina, glucocorticoidi e nitrato di gallio.

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

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Calcijex può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Studi Clinici

Gli effetti avversi elencati sotto sono derivati dagli studi sul calcitriolo e dall'esperienza post-marketing.

L'effetto avverso riportato più comunemente è stata ipercalcemia.

Le ADR elencate nella tabella 1 sono presentate secondo la classificazione per sistemi, organi, classe e frequenza, definite utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comuni ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), molto rari ($<1/10,000$), 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 Sintesi delle ADR che si verificano nei pazienti trattati con calcitriolo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del Sistema Immunitario				Ipersensibilità, Orticaria
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione	Ipercalcemia		Diminuzione dell'appetito	Polidipsia, Disidratazione Diminuzione del peso
Disturbi Psichiatrici				Apatia
Patologie del Sistema Nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, Disturbi sensoriali
Patologie Gastrointestinali		Dolore addominale, Nausea	Vomito	Costipazione, Dolore addominale alto
Patologie della cute e del tessuto		Eruzione cutanea		Eritema, Prurito

sottocutaneo				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Ritardo della crescita
Patologie Renali e Urinarie		Infezioni del tratto urinario		Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Calcinosi, Piressia, Sete
Esami diagnostici			Aumento della creatinina del sangue.	

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 Dose, modo e tempo di somministrazione e Precauzioni per l'uso). Sintomi acuti occasionali includono diminuzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolori addominali o dolore addominale alto, costipazione e fastidio epigastrico.

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,, disturbi sensoriali, stati febbrili, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita, infezioni del tratto urinario e nefrocalcinosi.

In concomitanza di ipercalcemia e iperfosfatemia di > 6 mg/100ml o > 1.9 mmol/l, può verificarsi la calcinosi; questo fenomeno può essere visibile radio graficamente.

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

Anomalie di laboratorio

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

Post Marketing

È molto basso il numero di effetti avversi riportati nell'uso clinico di Calcijex monitorati lungo 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.

Effetti avversi aggiuntivi in relazione alle soluzioni per iniezione

Sintomi acuti addizionali con la formulazione iniettabile sono debolezza, sonnolenza, secchezza della bocca, dolori muscolari, gusto metallico, e disagio epigastrico.

Sintomi aggiuntivi cronici con la formulazione iniettabile include la nocturia, congiuntivite (calcifica), pancreatite, fotofobia, rinorrea, diminuzione della libido, elevate BUN, albuminuria, ipercolesterolemia, elevati SGOT e SGTP, calcificazione ectopica, ipertensione, aritmia cardiaca, disturbi sensoriali, e raramente manifestazioni psicotiche.

Sono stati osservati rari casi di anafilassi e di rossore localizzato al sito di iniezione con la formulazione iniettabile. Occasionalmente sono stati osservati dolori blandi nel sito di iniezione.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, rivolgersi al medico, al farmacista o all'infermiere.

Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

SCADENZA E CONSERVAZIONE:

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

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

Nessuna speciale precauzione per la conservazione. Tenere al riparo dalla luce.

ATTENZIONE: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione:

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE:

Calcijex 1 mcg/ml - Ogni ml di sostanza iniettabile contiene:

Principio attivo: Calcitriolo mcg 1

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

25 Fiale da 1 mL per uso endovenoso

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina km 52 snc

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

PRODUTTORE

AbbVie S.r.l., S.R.148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco