

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

OROTRE 500 mg + 400 UI compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Una compressa contiene:

Principi attivi: calcio carbonato 1250 mg (equivalente a 500 mg di calcio), colecalciferolo concentrato 4 mg (equivalente a colecalciferolo (Vitamina D₃) 400 UI).

Eccipienti con effetti noti: 44,3 mg di isomaltolo (E953) (contenuto nell'aroma), 0,7 mg di saccarosio.

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

3. Forma farmaceutica

Compresse.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli stati di carenza concomitante di vitamina D e calcio in soggetti anziani.

Supplemento di vitamina D e calcio come aggiunta a terapie specifiche per il trattamento dell'osteoporosi in soggetti a rischio di carenza concomitante di vitamina D e calcio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

1 compressa da sciogliere in bocca mattino e sera.

Le compresse possono anche essere disciolte in un bicchiere d'acqua.

Pazienti con compromissione renale

Controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalciuria, nefrolitiasi.

Immobilizzazione prolungata, accompagnata da ipercalciuria e/o ipercalcemia.

Insufficienza renale grave.

Ipervitaminosi D.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di trattamento prolungato, è opportuno monitorare la concentrazione del calcio nel siero e nelle urine e la funzione renale dosando la creatinina sierica. Il monitoraggio è soprattutto importante nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici (vedere paragrafo 4.5), con elevata tendenza alla formazione di calcoli. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Si consiglia di ridurre o interrompere temporaneamente il trattamento se il livello di calcio nelle urine supera le 7,5 mmoli nelle 24 h (300 mg/24 h). In caso di trattamento concomitante con digitale, bifosfonati, sodio fluoruro, diuretici tiazidici, tetracicline, ci si attenga a quanto riferito nella sezione 4.5.

In caso di altra prescrizione di Vitamina D, bisogna tenere presente che ogni compressa di OROTRE contiene 400 UI di Vitamina D. Somministrazioni addizionali di Vitamina D o di calcio devono essere effettuate sotto stretto controllo medico. In questi pazienti occorre monitorare settimanalmente calcemia e calciuria. La sindrome da eccesso di latte ed alcali (sindrome di Burnett), ossia ipercalcemia, alcalosi e compromissione renale, può svilupparsi quando vengono ingerite grandi quantità di calcio insieme ad alcali assorbibili e pertanto la funzionalità renale deve essere monitorata.

In caso di pazienti affetti da sarcoidosi il preparato deve essere prescritto con cautela a causa del possibile incremento della trasformazione metabolica della Vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare attentamente calcemia e calciuria.

In caso di pazienti immobilizzati affetti da osteoporosi, utilizzare con cautela a causa dell'aumentato rischio di ipercalcemia.

Pazienti affetti da ipercalcemia o segni di insufficienza renale presentano un alterato metabolismo della vitamina D; perciò, se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato.

Deve essere tenuto in considerazione il rischio di calcificazione dei tessuti molli.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

OROTRE compresse contiene isomaltolo (E953) e saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di trattamento con digitalici: la somministrazione orale di calcio, associato a vitamina D aumenta il rischio di tossicità dei digitalici (aritmia). È pertanto richiesto uno stretto controllo medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e della calcemia.

In caso di somministrazione di tetracicline per via orale, si raccomanda di distanziare di almeno 2 ore o 4-6 ore dopo l'assunzione di calcio (possibile riduzione dell'assorbimento delle tetracicline).

In caso di trattamento con bifosfonati o con sodio fluoruro, si consiglia di far trascorrere almeno due ore prima della somministrazione di calcio (riduzione dell'assorbimento gastrointestinale dei bifosfonati e del sodio fluoruro).

In caso di trattamento con corticosteroidi, si può verificare una riduzione dell'efficacia della Vitamina D₃.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, si raccomanda il controllo della calcemia.

In caso di somministrazione supplementare di Vitamina D ad alte dosi, è indispensabile un controllo settimanale di calcemia e calciuria.

In caso di trattamento con fenitoina e barbiturici, si può verificare una riduzione dell'effetto della Vitamina D₃ per inattivazione metabolica.

In caso di assunzione di alimenti contenenti acido ossalico, fosfati o acido fitinico, è possibile un'interazione.

L'efficacia della levotiroxina può essere ridotta con l'uso concomitante di calcio, a causa della diminuzione dell'assorbimento di levotiroxina. La somministrazione di calcio e levotiroxina deve essere distanziata di almeno quattro ore.

L'assorbimento di antibiotici chinolonici può essere compromesso se somministrati in concomitanza con il calcio.

Gli antibiotici chinolonici dovrebbero essere assunti due ore prima o sei ore dopo l'assunzione di calcio.

I sali di calcio possono diminuire l'assorbimento di ferro, zinco e ranelato di stronzio. Di conseguenza, ferro, zinco o preparazioni a base di ranelato di stronzio devono essere assunti due ore prima o dopo OROTRE.

Il trattamento con orlistat può potenzialmente indebolire l'assorbimento delle vitamine liposolubili (ad es. vitamina D₃).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Calcio e vitamina D possono essere impiegati durante la gravidanza in caso ne sia stata riscontrata la carenza. In ogni caso la posologia quotidiana di calcio non deve essere superiore a 1500 mg e quella della Vitamina D₃ a 600 UI.

Studi condotti sugli animali hanno evidenziato l'insorgenza di tossicità riproduttiva a seguito dell'impiego di dosi elevate di vitamina D (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza deve essere evitato il sovradosaggio di calcio e colecalciferolo in quanto nell'animale sono stati osservati effetti teratogeni da sovradosaggio e nella donna in gravidanza un'ipercalcemia protratta può causare nel neonato un ritardo dello sviluppo fisico e mentale, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia.

Non è noto se l'uso di dosi terapeutiche di vitamina D possa avere effetti teratogeni negli esseri umani.

Allattamento

Calcio e vitamina D possono essere assunti durante l'allattamento. Calcio, vitamina D₃ ed i suoi metaboliti passano nel latte materno. Di ciò occorre tenere conto in caso di somministrazioni addizionali di vitamina D al lattante.

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

La somministrazione di OROTRE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati, basata sulle linee guida CIOMS, è utilizzata la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità quali angioedema o edema laringeo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: ipercalcemia e ipercalciuria

Molto raro: sindrome da eccesso di latte e alcali (minzione urgente e frequente, cefalea cronica, inappetenza cronica, nausea o vomito, stanchezza o debolezza inusuali, ipercalcemia, alcalosi e compromissione renale) osservata generalmente in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

Patologie gastrointestinali

Raro: costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea, dolore addominale e diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: prurito, eruzione cutanea ed orticaria

Popolazioni speciali

Pazienti nefropatici: potenziale rischio di iperfosfatemia, nefrolitiasi e nefrocalcinosi. Vedere paragrafo 4.4.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio può portare a ipercalcemia e ipervitaminosi D. Ipercalcemia estrema può provocare il coma e la morte. Livelli di calcio persistentemente elevati possono portare a danno renale irreversibile e calcificazione dei tessuti molli.

Il sovradosaggio si manifesta con i sintomi della ipercalciuria e della ipercalcemia: sete intensa, nausea, vomito, poliuria, costipazione, disidratazione.

La sindrome da eccesso di latte ed alcali può manifestarsi in pazienti che ingeriscono grandi quantità di calcio e di alcali assorbibili. I sintomi consistono in minzione urgente e frequente, cefalea cronica, inappetenza cronica, nausea o vomito, stanchezza o debolezza inusuali, ipercalcemia, alcalosi e compromissione renale.

Un sovradosaggio cronico di Vitamina D3 può provocare calcificazioni vasali e tissutali, come conseguenza della ipercalcemia.

Trattamento

Interruzione dell'assunzione di calcio e di Vitamina D e reidratazione.

Il trattamento con diuretici tiazidici e glicosidi cardiaci deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.5). Devono essere monitorati gli elettroliti sierici, la funzionalità renale e la diuresi. In casi gravi, devono essere monitorati ECG e PVC.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcio, associazioni con altri farmaci.

Codice ATC: A12AX

Apporto di calcio e di vitamina.

Il calcio e la vitamina D₃ intervengono in maniera complementare nel metabolismo osseo.

La vitamina D₃ agisce aumentando l'assorbimento intestinale di calcio e la mobilizzazione del calcio osseo, diminuendo nel contempo l'escrezione renale di calcio. Un'azione diretta sull'osso non è da escludere in quanto gli osteoblasti possiedono dei recettori per il calcitriolo.

La somministrazione di calcio e di vitamina D permette di ridurre l'aumento dei tassi di paratormone, secondari a carenza calcica e responsabili di un accresciuto riassorbimento osseo.

Nelle donne in menopausa la diminuzione significativa del rapporto idrossiprolina/creatinina urinaria dopo somministrazione di calcio è l'espressione del rallentamento del riassorbimento osseo.

Uno studio specifico effettuato in soggetti con carenza che vivevano in istituti, ha evidenziato che la somministrazione quotidiana di una associazione di calcio carbonato e di vitamina D₃ sotto forma di 2 compresse di OROTRE (500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D) per sei mesi ha normalizzato i tassi circolanti del metabolita 25-idrossilato della vitamina D ed ha permesso di ridurre l'iperparatiroidismo secondario e di diminuire le fosfatasi alcaline, espressione del rimodellamento osseo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La vitamina D₃ è assorbita nella parte prossimale dell'intestino tenue.

Il calcio è anch'esso assorbito nella parte alta dell'intestino, sotto forma ionizzata, secondo un meccanismo di trasporto attivo, saturabile e dipendente dal calcitriolo.

La somministrazione associata di calcio e di vitamina D₃ aumenta la calcemia in proporzione variabile in funzione della dose di vitamina D, della durata del trattamento e dell'età del soggetto.

Distribuzione e biotrasformazione

Nel sangue la vitamina D₃ è trasportata da un'alfa globulina.

Essa deve subire due idrossilazioni per essere attivata: la prima a livello del fegato, dove si trasforma in 25-idrossi vitamina D₃ (calcifediolo), la seconda a livello del tubulo renale dove si trasforma in 1,25 diidrossi vitamina D₃, o calcitriolo, metabolita attivo della vitamina D.

La frazione ionizzata, diffusibile di calcio rappresenta circa il 60% del calcio plasmatico.

Eliminazione

L'eliminazione del calcio e della vitamina D avviene per via fecale ed urinaria. Il calcio urinario è dipendente dalla filtrazione glomerulare e dal tasso di riassorbimento tubulare, anch'esso influenzato dal PTH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A dosaggi superiori al range terapeutico, è stata osservata teratogenicità in studi con animali trattati con vitamina D.

Alte dosi di vitamina D potrebbero interferire con l'omeostasi endocrinologica in animali con effetti sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 4.6).

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Xilitolo (E967); povidone; isomaltolo (E953); aroma di limone; mono e digliceridi di acidi grassi; sucralosio (E955); magnesio stearato.

Eccipienti del colecalciferolo concentrato: all-rac-alfa-tocoferolo, saccarosio, amido di mais modificato, ascorbato di sodio, trigliceridi a media catena, silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Con i sali di fluoro, in caso di somministrazione simultanea (esclusi i monofluorofosfati).

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità, bianco.

OROTRE 500 mg + 400 UI compresse, flacone da 20 compresse

OROTRE 500 mg + 400 UI compresse, flacone da 60 compresse

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna particolare.

7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH - Ziegelhof 24 - 17489 Greifswald, Germania

8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

OROTRE 500 mg + 400 UI compresse, flacone da 20 compresse, A.I.C. n. 033861016

OROTRE 500 mg + 400 UI compresse, flacone da 60 compresse, A.I.C. n. 033861028

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

06.06.2000/02.08.2010

10. Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco