

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANNISTER 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 ml contengono: colecalciferolo (vitamina D₃) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

1 goccia contiene: 250 U.I. di vitamina D₃.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare ANNISTER durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Prevenzione della carenza di vitamina D: la somministrazione preventiva di ANNISTER è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente;
- nelle seguenti condizioni:
 - scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
 - soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
 - soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
 - patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);

▪ insufficienza epatica.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

Posologia

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

Neonati (0-1 anno)

Prevenzione: 1-2 gocce (pari a 250-500 U.I. di vitamina D₃) al giorno.

Trattamento: La dose deve essere adeguata a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 4 gocce al giorno (pari a 1.000 U.I. di vitamina D₃).

Bambini (1-11 anni)

Prevenzione: 1-2 gocce (pari a 250-500 U.I. di vitamina D₃) al giorno. Dal secondo anno di vita, in caso di fattori di rischio multipli e secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 3 gocce (pari a 750 U.I. di vitamina D₃ al giorno).

Trattamento: La dose deve essere adeguata a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D₃).

Adolescenti (12-17 anni)

Prevenzione: 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D₃).

Trattamento: 4-16 gocce al giorno (pari a 1.000-4.000 U.I. di vitamina D₃). La dose deve essere adeguata a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

La dose giornaliera non deve superare le 16 gocce al giorno (pari a 4.000 U.I. di vitamina D₃).

Donne in gravidanza

3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D₃) nell'ultimo trimestre. Tuttavia, nelle donne considerate carenti di vitamina D può essere necessaria una dose più elevata (fino a 2.000 U.I. al giorno - 8 gocce).

Adulti e Anziani

Prevenzione: 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D₃)

In caso di fattori di rischio multipli, secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D₃).

Trattamento: 4 gocce (pari a 1.000 U.I. di vitamina D₃) al giorno. Dosi più elevate devono essere adeguate a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 16 gocce al giorno (pari a 4.000 U.I. di vitamina D₃).

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso

1. Prima dell'uso agitare il flacone.
2. Svitare la capsula di sicurezza a prova di bambino facendo una pressione dall'alto verso il basso e girando contemporaneamente in senso antiorario
3. Contare le gocce in un cucchiaino e somministrare direttamente in bocca.
4. Chiudere il flacone avvitando la capsula girando a fondo in senso orario e riporlo nella confezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcinuria.

Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi).

Insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossicolecalciferolo. Interrompere l'assunzione di ANNISTER quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria.

Pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata (GFR 89-30 ml/min/1,73 m²) presentano un alterato metabolismo della vitamina D ed è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato, valutando la necessità di ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il medicinale deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

In caso di ipercalcemia è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D₃ per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D₃.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia. Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

L'agente citotossico actinomicina e gli agenti antimicotici imidazolici interferiscono con l'attività della vitamina D perché inibiscono la conversione della 25-idrossivitamina D in 1,25-diidrossivitamina D da parte dell'enzima renale 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

Allattamento

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Anche se il colecalciferolo è escreto nel latte materno, la supplementazione somministrata alla madre non sostituisce l'eventuale necessità di somministrazione di vitamina D al neonato.

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

Non sono disponibili dati sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

In ogni caso, poiché si può manifestare sonnolenza come effetto indesiderato del trattamento con Annister, tenga conto di questo se deve mettersi alla guida di veicoli o debba utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dei dati degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing, di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di vitamina D.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza Sistema	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Classificazione organo					
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Debolezza, anoressia, sete		
Disturbi psichiatrici			Sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso					Cefalea
Patologie gastrointestinali			Costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, gusto metallico, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash, prurito e orticaria		
Patologie renali ed urinarie					Nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale
Esami diagnostici		Ipercalcinuria, ipercalcemia			

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di ANNISTER quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcinuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di ANNISTER e procedere alla reidratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche α -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di oliva raffinato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

Dopo la prima apertura del flacone: 5 mesi. Trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Non congelare.

Dopo la prima apertura del flacone di ANNISTER 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione il medicinale deve essere utilizzato entro 5 mesi; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato contenente 10 ml di soluzione, chiuso con una capsula a prova di bambino in polietilene. La confezione contiene un flacone contagocce

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l. – via del Mare, 36 – Pomezia (RM)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANNISTER 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione – flacone 10 ml AIC 042223053

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/07/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose.

Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in flacone multidose con siringa dosatrice

10 ml contengono: colecalciferolo (vitamina D₃) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

Ogni dose da 2,5 ml contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della carenza di vitamina D nell'adulto nei soli casi in cui l'aderenza terapeutica non sia ottenuta mediante la somministrazione giornaliera di bassi dosaggi di colecalciferolo.

Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare ANNISTER durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Prevenzione della carenza di vitamina D: la somministrazione preventiva di ANNISTER è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- nel soggetto anziano;
- nelle seguenti condizioni:
 - scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
 - soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
 - soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
 - patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

Posologia

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose

Adulti e anziani

Prevenzione: 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese.

Trattamento: 1 contenitore monodose una volta a settimana per 8–12 settimane.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Popolazione pediatrica

ANNISTER 25.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

Donne in gravidanza

ANNISTER 25.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in flacone multidose con siringa dosatrice

Adulti e anziani

Prevenzione: 1 dose da 25.000 U.I. una volta al mese.

Trattamento: 1 dose da 25.000 U.I. una volta a settimana per 8–12 settimane.]

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Popolazione pediatrica

ANNISTER 25.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

Donne in gravidanza

ANNISTER 25.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso della siringa dosatrice

Una dose prelevata con la siringa dosatrice annessa alla confezione, aspirando la soluzione dal flacone fino alla tacca, corrisponde a 2,5 ml (pari a 25.000 U.I. di vitamina D). Ogni flacone permette 4 prelievi corrispondenti a 4 dosi.

1. Prima dell'uso agitare il flacone.
2. Aprire la chiusura di sicurezza a prova di bambino facendo una pressione dall'alto verso il basso e girando contemporaneamente in senso antiorario.
3. Inserire la siringa dosatrice, pulita e asciutta, nell'apertura del flacone in modo tale che si inserisca saldamente e fino in fondo nell'adattatore per la siringa.
4. Per riempire la siringa dosatrice senza creare bolle d'aria, girare lentamente il flacone a testa in giù, tenendo saldamente la siringa dosatrice e, quindi, tirare lentamente lo stantuffo verso il basso fino a raggiungere la tacca.
5. Qualora fossero visibili bolle d'aria o si sia ecceduto nel prelievo fino ad oltre la tacca, spingere lo stantuffo verso l'alto reinserendo, in parte o totalmente, la soluzione nel flacone e ripetere il prelievo.
6. Se è stata prescritta più di una dose, prelevare il numero di dosi prescritte, riempiendo la siringa dosatrice più volte.
7. Rimettere dritto il flacone con la siringa dosatrice ancora in sede e quindi rimuovere la siringa dosatrice dall'apertura del flacone girandola con cautela e tirandola contemporaneamente.
8. È possibile vuotare la siringa dosatrice direttamente in bocca o versarne il contenuto in un cucchiaino. Se si vuota la siringa dosatrice direttamente in bocca, il paziente deve essere seduto e ben dritto. Preferibilmente, la siringa viene vuotata lentamente contro la parete interna della guancia. Al fine di evitare un soffocamento, si deve adattare lo svuotamento della siringa alla velocità di deglutizione.
9. Chiudere il flacone con il suo tappo, avvitando la capsula e girando a fondo in senso orario e riporlo nella confezione.
10. La siringa dosatrice deve essere lavata accuratamente e asciugata per essere utilizzata per un successivo prelievo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcinuria.

Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi).

Insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di ANNISTER quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. Pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata (GFR 89-30 ml/min/1,73 m²) presentano un alterato metabolismo della vitamina D ed è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato, valutando la necessità di ridurre la dose o interrompere il trattamento. Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il medicinale deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

In caso di ipercalcemia è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D₃ per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D₃.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia.

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

L'agente citotossico actinomomicina e gli agenti antimicotici imidazolici interferiscono con l'attività della vitamina D perché inibiscono la conversione della 25-idrossivitamin D in 1,25-diidrossivitamin D da parte dell'enzima renale 25-idrossivitamin D-1-idrossilasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

ANNISTER 25.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

Allattamento

ANNISTER 25.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici.

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

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

Non sono disponibili dati sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

In ogni caso, poiché si può manifestare sonnolenza come effetto indesiderato del trattamento con Annister, tenga conto di questo se deve mettersi alla guida di veicoli o debba utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dei dati degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing, di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di vitamina D.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza Sistema	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Classificazione organo					
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Debolezza, anoressia, sete		
Disturbi psichiatrici			Sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso					Cefalea
Patologie gastrointestinali			Costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, gusto metallico, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash, prurito, orticaria		
Patologie renali ed urinarie					Nefrocalinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale
Esami diagnostici		Ipercalciuria, ipercalcemia			

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di ANNISTER quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcinuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di ANNISTER e procedere alla reidratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche α -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosforale.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose: olio di oliva raffinato.

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in flacone multidose: olio di oliva raffinato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: 24 mesi.

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in flacone multidose: 24 mesi

Dopo la prima apertura del flacone: 6 mesi. Trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Non congelare.

Dopo la prima apertura del flacone di ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in flacone multidose il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale

Contenitore monodose in vetro ambrato contenente 2,5 ml di soluzione, chiuso con una capsula in polietilene. Confezioni da 1 o da 2 o da 4 contenitori monodose.

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in flacone multidose da 10 ml con siringa dosatrice

Contenitore in vetro ambrato contenente 10 ml di soluzione, chiuso con una capsula a prova di bambino in polietilene. La confezione include anche una siringa dosatrice.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l. – via del Mare, 36 – Pomezia (RM)

8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 1 contenitore monodose 2,5 ml AIC 042223038

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 2 contenitori monodose 2,5 ml AIC 042223065

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – 4 contenitori monodose 2,5 ml AIC 042223040

ANNISTER 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale – flacone 10 ml con siringa dosatrice AIC 042223103

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/07/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANNISTER 50.000 U.I./5 ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare ANNISTER durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

Posologia

Trattamento:

1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta a settimana fino ad un massimo di 6 settimane.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Popolazione pediatrica

ANNISTER 50.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

Donne in gravidanza

ANNISTER 50.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcinuria.

Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi).

Insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di ANNISTER quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. Pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata (GFR 89-30 ml/min/1,73 m²) presentano un alterato metabolismo della vitamina D ed è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato, valutando la necessità di ridurre la dose o interrompere il trattamento. Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il medicinale deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

In caso di ipercalcemia è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D₃ per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D₃.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesemia. Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

L'agente citotossico actinomomicina e gli agenti antimicotici imidazolici interferiscono con l'attività della vitamina D perché inibiscono la conversione della 25-idrossivitamin D in 1,25-diidrossivitamin D da parte dell'enzima renale 25-idrossivitamin D-1-idrossilasi.

4.6 Fertilità, gravidanze e allattamento

Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

ANNISTER 50.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando

dosaggi più bassi.

Allattamento

ANNISTER 50.000 U.I. soluzione orale non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici. Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

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

Non sono disponibili dati sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

In ogni caso, poiché si può manifestare sonnolenza come effetto indesiderato del trattamento con Annister, tenga conto di questo se deve mettersi alla guida di veicoli o debba utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dei dati degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing, di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di vitamina D.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$); molto rara ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza Sistema	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Classificazione organo					
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Debolezza, anoressia, sete		
Disturbi psichiatrici			Sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso					Cefalea
Patologie gastrointestinali			Costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, gusto metallico, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash, prurito, orticaria		
Patologie renali ed urinarie					Nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale
Esami diagnostici		Ipercalcinuria, ipercalcemia			

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di ANNISTER quando la calcemia supera i 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcinuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di ANNISTER e procedere alla reidratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche α -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di oliva raffinato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore monodose in vetro ambrato contenente 5 ml di soluzione, chiuso con una capsula in polietilene. Confezioni da 1 o da 2 o da 4 contenitori monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l. – via del Mare, 36 – Pomezia (RM)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANNISTER 50.000 U.I./5 ml soluzione orale – 1 contenitore monodose 5 ml	AIC 042223077
ANNISTER 50.000 U.I./5 ml soluzione orale – 2 contenitori monodose 5 ml	AIC 042223089
ANNISTER 50.000 U.I./5 ml soluzione orale – 4 contenitori monodose 5 ml	AIC 042223091

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/07/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco