RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi capsule molli
CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi
Ogni capsula molle contiene:
Principio attivo: calcitriolo 0,25 microgrammi
Eccipienti con effetti noti: sodio etil p-idrossibenzoato 0,316 mg, sodio propile p-idrossibenzoato 0,151mg, sorbitolo fino a 12 mg.

CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi
Ogni capsula molle contiene:
Principio attivo: calcitriolo 0,50 microgrammi

Eccipienti con effetti noti: sodio etil p-idrossibenzoato 0,434 mg, sodio propile p-idrossibenzoato 0,207 mg, sorbitolo fino a 16.5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.
CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi capsule molli: capsule molli ovali di colore arancio
CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi capsule molli: capsule molli ovali di colore rosso-arancio

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteoporosi post-menopausale accertata. Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica da moderata a grave (pre-dialisi). Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che post-chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo vitamina D-dipendente. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.
La terapia con CALCITRIOLO DOC Generici deve sempre essere iniziata con la dose più bassa possibile e il dosaggio non deve essere incrementato senza un attento monitoraggio del calcio sierico (vedere Monitoraggio dei pazienti).
L'efficacia ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici si basa sul presupposto di un adeguato, ma non eccessivo, apporto di calcio all'inizio della terapia.
Potrebbe rendersi necessario l'uso di integratori di calcio e la loro somministrazione deve avvenire in base alle linee guida vigenti. Poiché CALCITRIOLO DOC Generici favorisce l'assorbimento del calcio da parte del tratto gastrointestinale, in alcuni pazienti in terapia con questo farmaco
è possibile mantenere un apporto inferiore di calcio. Nei pazienti inclini a sviluppare ipercalcemia potrebbero essere necessarie soltanto basse dosi di calcio e nessuna supplementazione.

Monitoraggio dei pazienti:
Gli esami diagnostici di routine necessari comprendono le determinazioni sieriche di calcio, fosforo, magnesio e fosfatasi alcalina, nonché del contenuto di calcio e fosfato nelle urine delle 24 ore. Durante la fase di stabilizzazione del trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici il controllo della calcemia deve essere eseguito almeno due volte alla settimana. Una volta stabilito il dosaggio ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici, è sufficiente eseguire un controllo della calcemia a cadenza mensile (o come illustrato in seguito per le singole indicazioni). I campioni per la valutazione del calcio sierico devono essere prelevati senza l'uso di un laccio emostatico.
Non appena i livelli sierici di calcio superano di 1 mg per 100 ml (250 mcmol/l) i valori normali (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 mcmol/l) o la creatinina sierica aumenta oltre 120 mcmol/l, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici deve essere immediatamente interrotto sino al ripristino della normocalcemia. Nel periodo di ipercalcemia è necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli sierici di calcio e di fosfato. Per favorire la
rapida normalizzazione dei valori del calcio sierico si può anche cessare la somministrazione supplementare di calcio, prevista nel trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo.
Ripristinati i valori normali, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici può essere ripreso con una dose giornaliera inferiore di 0,25 mcg rispetto a quella precedente. Deve essere operata una stima del quantitativo di calcio introdotto con la dieta giornaliera e, se indicato, l'apporto deve essere aggiustato

Osteoporosi post-menopausale:
Il dosaggio raccomandato di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 mcg due volte al giorno.

La misurazione dei livelli di calcio e creatinina nel siero deve essere effettuata a 1, 3, 6 mesi e successivamente a intervalli di 6 mesi.
Durante il primo mese di terapia la calcemia va controllata almeno una volta la settimana. In caso di ipercalcemia (>11 ,5 mg/100 ml), la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici va sospesa sino al ripristino della normocalcemia. A giudizio del medico è possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

Osteodistrofia renale (pazienti in emodialisi):
l'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.
La dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 microgrammi al giorno: nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 microgrammi a giorni alterni.
Qualora non si riscontri una risposta soddisfacente nei parametri biochimici e nel quadro clinico della malattia entro 2-4 settimane, il dosaggio giornaliero può essere aumentato di 0,25 mcg ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo, la calcemia deve essere monitorata almeno due volte la settimana. La maggior parte dei pazienti risponde a dosaggi giornalieri compresi tra 0,5 mcg e 1,0 mcg.
Se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici e quella addizionale di calcio vanno immediatamente sospese fino a quando la calcemia non sarà rientrata nei limiti normali. La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 mcg rispetto alla precedente.
Posologie più elevate possono rendersi necessarie in caso di contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Iperparatiroidismo secondario (pazienti in pre-dialisi):
Il dosaggio iniziale raccomandato di CALCITRIOLO DOC Generici per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario e della conseguente malattia metabolica ossea in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, ovvero clearance della creatinina (Ccr) compresa tra 15 e 55 ml/min, è di 0,25 mcg/die negli adulti. Se necessario, può essere effettuato un incremento del dosaggio a 0,5 mcg/die.

Ipoparatiroidismo e rachitismo:
La dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 mcg al giorno, da somministrarsi al mattino. Qualora non venga riscontrata una risposta soddisfacente nei parametri biochimici e nel quadro clinico della malattia, la dose può essere aumentata a intervalli di 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia deve essere monitorata almeno 2 volte alla settimana. In caso di ipercalcemia la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici deve essere immediatamente sospesa sino al ripristino della normocalcemia. Inoltre, occorre valutare attentamente la riduzione dell'apporto di calcio introdotto con la dieta.
Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo si può osservare talvolta una sindrome da malassorbimento: in questi casi possono rendersi necessarie dosi più elevate di CALCITRIOLO DOC Generici.

Popolazione anziana:
Nei pazienti anziani non occorrono particolari modifiche del dosaggio. Devono essere osservate le raccomandazioni generali per il monitoraggio del calcio e della creatinina sierici.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di calcitriolo nei bambini non sono state sufficientemente investigate per consentire raccomandazioni sul dosaggio. Sono disponibili dati limitati sull'uso di calcitriolo nei pazienti pediatrici.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (o a principi attivi appartenenti alla stessa classe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattie associate a ipercalcemia;
- Presenza di segni di tossicità da vitamina D.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Esiste una stretta correlazione tra il trattamento con il calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia.
Un aumento improvviso dell'apporto di calcio dovuto a un cambiamento della dieta (per esempio aumento in caso di maggiore aumento del
consumo di latticini) o all'assunzione non controllata di preparati contenenti calcio può determinare l'insorgenza di ipercalcemia. È essenziale comunicare ai pazienti e ai loro familiari la necessità di attenersi scrupolosamente alla dieta prescritta e spiegare loro come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia.
Non appena i livelli sierici di calcio superano di 1 mg/100 ml (250 µmol/l) i valori normali (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 µmol/l) o la creatinia sierica supera i 120 µmol/l, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici deve essere immediatamente interrotto fino al ripristino della normocalcemia (vedere paragrafo 4.2).
I pazienti immobilizzati, ad esempio quelli sottoposti a intervento chirurgico, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Il calcitriolo aumenta i livelli sierici di fosfato inorganico.
Tale effetto è auspicabile nei pazienti con ipofosfatemia, mentre richiede attenzione nei pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di calcificazione ectopica. In questi casi, la concentrazione plasmatica di fosfato deve essere mantenuta al livello normale (2-5 mg/100 ml o 0,65-1 ,62 mmol/l) mediante la somministrazione orale di appropriati agenti leganti il fosfato e una dieta a basso contenuto di fosfato.

Il prodotto calcio-fosfato (Ca x P) sierico non deve superare la soglia di 70 mg2/dl2.
I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfatemia familiare) trattati con CALCITRIOLO DOC Generici devono continuare la terapia con il fosfato per via orale.
Tuttavia, si deve tenere in conto del possibile aumento dell'assorbimento intestinale del fosfato esercitata da CALCITRIOLO DOC Generici poiché questo effetto potrebbe modificare la necessità di un supplemento di fosfato.
Il calcitriolo è un metabolita attivo della vitamina D, pertanto non devono essere assunti altri preparati a base di vitamina D durante il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici, in modo tale da evitare lo sviluppo di ipervitaminosi D.
Se il paziente è passato dal trattamento con ergocalciferolo (vitamina D2) a quello con calcitriolo, possono essere necessari diversi mesi prima che la concentrazione nel sangue di ergocalciferolo torni al valore basale (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con funzione renale normale che trattati con CALCITRIOLO DOC Generici devono evitare la disidratazione. Mantenere un apporto adeguato di liquidi.
Nei pazienti con funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata all'aumento della creatinina sierica.
.
Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
CALCITRIOLO DOC Generici contiene s**odio etil p-idrossibenzoato e sodio propile idrossibenzoato**
Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

CALCITRIOLO DOC Generici contiene **sorbitolo**
Questo medicinale contiene fino a 12 mg di sorbitolo per capsula molle da 0,25 microgrammi.
Questo medicinale contiene fino a fino a 16.5 mg per capsula molle da 0,50 microgrammi.
L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.
Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.
Ai pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché il calcitriolo è un metabolita attivo della vitamina D durante il trattamento con calcitriolo non devono essere prescritti altri preparati contenenti vitamina D o suoi derivati onde assicurarsi che sia evitato lo sviluppo di ipervitaminosi D. Se il paziente passa dal
trattamento con ergocalciferolo (vitamina D2) a quello con calcitriolo, potrebbero essere necessari alcuni mesi prima che il livello ematico di ergocalciferolo ritorni al valore basale.
Le istruzioni relative alla dieta devono essere seguite scrupolosamente, specialmente per quanto riguarda gli integratori di calcio, e deve essere evitata l'assunzione non controllata di ulteriori preparati a base di calcio. Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. Il dosaggio di CALCITRIOLO DOC Generici deve essere determinato con attenzione nei pazienti in trattamento con digitale, poiché l'ipercalcemia in questi pazienti può peggiorare le aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4
Esiste un rapporto di antagonismo funzionale tra gli analoghi della vitamina D, che favoriscono l'assorbimento di calcio, e i corticosteroidi, che lo inibiscono.
I medicinali contenenti magnesio (ad esempio gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia pertanto la loro assunzione durante il trattamento con con CALCITRIOLO DOC Generici deve essere evitata dai pazienti in dialisi renale cronica.
Poiché CALCITRIOLO DOC Generici esercita un effetto anche sul trasporto del fosfato nell'intestino, nei reni e nelle ossa, il dosaggio degli agenti leganti il fosfato deve essere corretto in accordo in base alla fosfatemia (valori normali: 2-5 mg/100 ml o 0,65-1,62 mmol/l).
I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfatemia familiare) t devono continuare la terapia con il fosfato per via orale. Tuttavia, deve essere tenuto conto del possibile aumento dell'assorbimento intestinale del fosfatoda parte del calcitriolo poiché questo effetto potrebbe modificare la necessità di un supplemento di fosfato.
La somministrazione di induttori enzimatici quali fenitoina o fenobarbital può portare all'aumento del metabolismo e quindi alla riduzione delle sue concentrazioni sieriche. Pertanto, se questi farmaci vengono somministrati in concomitanza potrebbero essere necessarie dosi più elevate di calcitriolo
I sequestranti degli acidi biliari, inclusi la colestiramina e il sevelamer, possono ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e pertanto compromettere l'assorbimento intestinale del calcitriolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La somministrazione di dosi orali quasi letali di vitamina D a coniglie incinte ha determinato lo sviluppo di stenosi aortica sopravalvolare nei feti. Non esistono evidenze che suggeriscano un effetto teratogeno della vitamina D nell'uomo, anche a dosi molto elevate.
CALCITRIOLO DOC Generici deve essere somministrato in gravidanza solo se i benefici superano il rischio potenziale per il feto.

Allattamento
Si suppone che il calcitriolo esogeno passi nel latte materno. Alla luce del potenziale rischio di ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse da calcitriolo nei neonati allattati con latte materno, le madri possono proseguire l'allattamneto durante l'assunzione di CALCITRIOLO DOC Generici, purchè venga effettuato un monitoraggio dei livelli sierici di calcio nella madre e nel neonato.

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

In base al profilo farmacodinamico degli eventi avversi riportati, si ritiene improbabile che questo medicinale abbia effetti negativi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate di seguito riflettono l'esperienza di studi clinici e l'esperienza post-marketing.
La reazione avversa più comunemente riportata è l'ipercalcemia.

Studi clinici
Le reazioni avverse elencate nella tabella 1 sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e le categorie di frequenza, definite usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Riassunto delle reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti cui è stato somministrato 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		Riduzione dell'appetito	Polidipsia, Disidratazione, Perdita di peso
Disturbi psichiatrici				Apatia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, Disturbi sensoriali
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, Nausea	Vomito	Stipsi, Dolore addominale superiore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Eritema, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Ritardo nella crescita
Patologie renali e urinarie		Infezioni del tratto urinario		Poliuria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				Calcinosi, Piressia, Sete
Esami diagnostici			Aumento della creatininemia	

Poiché il calcitriolo ha un'attività D-vitaminica, possono comparire effetti avversi che risultano analoghi a quelli dell'ipervitaminosi D, cioè una sindrome ipercalcemica oppure manifestazioni tossiche da calcio (a seconda della gravità e durata dell'ipercalcemia) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Occasionalmente possono essere osservati sintomi acuti come diminuzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale o dolore addominale superiore e stipsi.
A causa della breve emivita biologica del calcitriolo, studi di farmacocinetica hanno mostrato normalizzazione degli elevati livelli di calcio plasmatico entro pochi giorni dalla fine del trattamento, cioè più velocemente rispetto al trattamento con le preparazioni contenenti vitamina D3.
Gli effetti cronici possono includere debolezza muscolare, diminuzione di peso, disturbi del sensorio, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita e infezioni del tratto urinario.

Per i segni e sintomi di intossicazione acuta o cronica da calcitriolo, vedere paragrafo 4.9

Nel caso di ipercalcemia e iperfosfatemia concomitanti > 6 mg/100 ml o 1,9 mmol/l, si può verificare calcinosi; questo può essere visto tramite radiografia.

Nei soggetti sensibili possono verificarsi reazioni di ipersensibilità inclusi eruzione cutanea, eritema, prurito e orticaria possono verificarsi nei soggetti predisposti.

Anomalie di laboratorio
Nei pazienti con normale funzione renale l'ipercalcemia cronica può essere associata all'aumento della creatinemia.

Sono stati descritti alcuni casi di aumento anomalo dei neutrofili e di linfopenia.

Esperienza post-marketing
Il numero di reazioni avverse riportate in seguito all'uso clinico di calcitriolo per un periodo superiore a 15 anni in tutte le indicazioni è molto basso per ogni singolo evento, inclusa l'ipercalcemia, l'incidenza è pari o inferiore allo 0,001%.

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
Segni e sintomi
Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi di sovradosaggio sono gli stessi di un sovradosaggio di vitamina D. L'assunzione di dosi elevate di calcio e fosfato insieme a CALCITRIOLO Generici può indurre sintomi simili. Il prodotto calcio-fosfato (Ca x P) sierico non deve superare la soglia di 70 mg2/dl^2. Un livello elevato di calcio nel dialisato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.
Sintomi acuti dell'intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, stipsi.
Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, possibile febbre con
sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni delle vie urinarie; ipercalcemia, con calcificazione metastatica della corteccia renale, del miocardio, dei polmoni
e del pancreas.
Trattamento
Per il trattamento dell'ipercalcemia asintomatica, vedere paragrafo 4.2

Nel trattamento di un sovradosaggio accidentale devono essere prese in considerazione le seguenti misure: lavanda gastrica immediata o induzione del vomito per prevenire ulteriore assorbimento. Somministrazione di paraffina liquida per promuovere l'escrezione con le feci.
È consigliabile effettuare ripetute misurazioni della calcemia. Se persistono livelli sierici elevati di calcio, possono essere somministrati fosfati e corticosteroidi e istituite misure atte a indurre una diuresi adeguata.
L'ipercalcemia a livelli superiori (>3 ,2 mmol/l) può causare insufficienza renale, in particolare se i livelli ematici di fosfato sono normali o elevati a causa di una compromissione della funzionalità renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: vitamina D ed analoghi. Codice ATC: A11CC04

Il calcitriolo è uno dei principali metaboliti attivi della vitamina D_3 che si forma a livello renale a partire dal suo precursore, il 25-idrossicolecalciferolo (25-HCC).

CALCITRIOLO DOC Generici favorisce l'assorbimento intestinale del calcio e regola la mineralizzazione ossea. La durata dell 'effetto farmacologico di una singola dose di calcitriolo è di circa 3-5 giorni.

Gli effetti biologici del calcitriolo sono mediati dal recettore della vitamina D, un recettore ormonale nucleare espresso nella maggior parte dei tipi cellulari e che agisce come fattore di trascrizione attivato dal ligando che si lega a siti specifici di DNA per modificare l'espressione dei geni bersaglio.
I due siti di azione noti del calcitriolo sono l'intestino e le ossa.

Nella mucosa dell 'intestino umano sembra esistere una proteina che si lega al recettore del calcitriolo.
Nei pazienti con grave insufficienza renale, in particolare in quelli sottoposti da tempo a periodiche
emodialisi, la formazione di calcitriolo endogeno si riduce progressivamente e può anche cessare del tutto. L'ipocalcemia e l'iperparatiroidismo secondario che ne conseguono sono la causa principale della malattia ossea metabolica dell'insufficienza renale, cui possono contribuire, tuttavia, anche altre sostanze tossiche per le ossa che si accumulano nell'uremia (per es. l'alluminio).

Nei pazienti con osteodistrofia renale, la somministrazione orale di Rolcatrol normalizza l'assorbimento intestinale del calcio, l'ipocalcemia, l'aumento dei tassi sierici della fosfatasi alcalina e la concentrazione sierica del paratormone, oltre ad alleviare i dolori ossei e muscolari.
Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che post-chirurgico, il calcitriolo allevia l'ipocalcemia ed il suo quadro clinico.

Nello pseudoipoparatiroidismo esso permette di ristabilire il normale assorbimento intestinale di calcio, di correggere l'ipocalcemia e di ridurre i livelli di paratormone circolanti. Nel rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente la somministrazione di calcitriolo porta ad un miglioramento del quadro clinico e ad una normalizzazione dei fosfati circolanti.
Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale, la carenza di estrogeni determina una ridotta sintesi endogena di calcitriolo, con conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dei processi di mineralizzazione ossea. La somministrazione di calcitriolo incrementa l'assorbimento intestinale di calcio. In tal modo il bilancio del calcio, negativo in queste pazienti, ritorna ad essere positivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Le massime concentrazioni plasmatiche a seguito di una singola dose orale di 0,25-1 ,0 mcg di calcitriolo sono state raggiunte nell'arco di 3-6 ore.
L'assorbimento è confermato dal rapido aumento del calcio nelle urine, verificabile già dopo sette ore dalla somministrazione. Una risposta biologica dose-correlata si evidenzia nell'aumento della escrezione di calcio nelle urine con dosi di 0,5 e 1,0 mcg somministrato due volte al giorno.
Distribuzione
Il calcitriolo e gli altri metaboliti della vitamina D vengono trasportati nel sangue legati a proteine plasmatiche specifiche.

Biotrasformazione
Il calcitriolo subisce una idrossilazione e una ossidazione a livello renale e a livello epatico ad opera di un isoenzima specifico del citocromo P450: CYP24A1 .Sono stati individuati vari metaboliti con diversi livelli di attività della vitamina D.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione del calcitriolo nel plasma è compresa tra 5 e 8 ore.
La durata dell 'effetto farmacologico di una singola dose di calcitriolo è di 3-5 giorni.
Il calcitriolo viene escreto nella bile e può essere soggetto a una circolazione enteroepatica
I valori di steady-state, raggiunti con dosi di 0,5 mcg due volte al giorno, scendono ai livelli basali a seguito della sospensione del farmaco, con un tempo di emivita di circa tre ore e mezza.

Popolazioni speciali
Pazienti con compromissione epatica
L'assorbimento di calcitriolo può essere ritardato in pazienti con malattie epato-biliari

Pazienti con compromissione renale
L'emivita di eliminazione del calcitriolo è aumentata di circa 2 volte nei pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti in emodialisi rispetto ai volontari sani. In pazienti con sindrome nefrosica la T max è stata di 4 ore e l'emivita di 16,2 ore. I pazienti sottoposti ad emodialisi hanno una T max per il calcitriolo di 8-12 ore con un'emivita di 21 , ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
La tossicità acuta del calcitriolo è stata valutata nel topo e nel ratto. Dopo somministrazione orale la DL50 nel topo è pari a 2 mg/kg, nel ratto è >5 mg/kg.
Studi di tossicità subcronica condotti nel ratto e nel cane hanno indicato che il calcitriolo a una dose orale di 20 ng/kg/die (due volte il dosaggio usuale nell 'uomo) somministrata per un massimo di 6 mesi ha prodotto effetti avversi minimi. Una dose di 80 ng/kg/die (8 volte il dosaggio usuale nell 'uomo) somministrata per un massimo di 6 mesi ha prodotto effetti avversi di intensità moderata; le alterazioni osservate sono sembrate risultare principalmente da un'ipercalcemia prolungata.
La tossicità cronica di calcitriolo è stata valutata nel ratto e nel cane. A tre gruppi di ratti e di cani è stato somministrato il composto per os, per una durata di 26 settimane, a dosaggi di 0,02, 0,08 e 0,30 mcg/kg/die. Nei gruppi di ratti che ricevevano dosaggi medi e alti si aveva riduzione del peso corporeo, diminuita assunzione di cibo, aumento del calcio sierico; queste modificazioni erano assenti o meno marcate nel gruppo che riceveva i dosaggi più bassi. I cani a cui venivano somministrate le dosi alte e medie hanno presentato anoressia accentuata, grave perdita di peso, deterioramento dello stato fisico, aumento della calcemia , calcificazione metastatica dei tessuti molli e alterazioni ossee. Nei cani del gruppo che riceveva 0,02 mcg/kg/die questi reperti erano attenuati.

Studi sulla tossicità a livello della riproduzione condotti nel ratto hanno indicato che dosi orali fino a 300 ng/kg/die (30 volte la dose usuale nell 'uomo) non hanno prodotto effetti dannosi sulla riproduzione. Nei conigli sono state osservate anomalie fetali multiple in due figliate a una dose orale tossica per la madre di 300 ng/kg/die e in una figliata a 80 ng/kg/die, ma non a 20 ng/kg/die (due volte la dose usuale nell'uomo). Nonostante l'assenza di differenze statisticamente significative tra i gruppi trattati e i gruppi di controllo nel numero di figliate o feti che hanno presentato anomalie, la possibilità che questi risultati siano stati dovuti alla somministrazione del calcitriolo non può essere esclusa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi
Trigliceridi a media catena, butil-idrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata, titanio biossido, **sodio etil p-idrossibenzoato**, **sodio propile p-idrossibenzoato**, ossido di ferro rosso.

CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi
Trigliceridi a media catena, butil-idrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata, titanio biossido, **sodio etil p-idrossibenzoato**, **sodio propile p-idrossibenzoato**, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Le capsule molli sono confezionate in blister di PVC/PVDC-Alu.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi 30 capsule molli - AIC n. 035237015
CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi 30 capsule molli - AIC n. 035237027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 19 gennaio 2006
Data del rinnovo più recente: 19 gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2023