



Ditralia®

Colecalciferolo

Capsule molli
Film orodispersibili

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Ditralia 25.000 U.I. capsule molli. Ditralia 50.000 U.I. capsule molli. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ditralia 25.000 U.I.: Ciascuna capsula contiene 25.000 U.I. di colecalciferolo, pari a 0,625 mg di vitamina D3. Ditralia 50.000 U.I.:

Ciascuna capsula contiene 50.000 U.I. di colecalciferolo, pari a 1,25 mg di vitamina D3. **Eccipienti con effetti noti:** Sorbitolo. Le capsule possono contenere tracce di lecitina di soia. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Capsula molle. Capsula in gelatina di forma ovale, con rivestimento di colore giallastro, contenente un olio giallo. *Per 25.000 U.I.:* Le dimensioni della capsula sono 13,5 mm x 8 mm. *Per 50.000 U.I.:* Le dimensioni della capsula sono 15,5 mm x 10 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento iniziale della carenza di vitamina D clinicamente rilevante negli adulti. La carenza di vitamina D si definisce con concentrazioni sieriche di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D) <25 nmol/l. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.**

Posologia. Il dosaggio deve essere determinato su base individuale dal medico curante, in funzione del livello di integrazione di vitamina D necessario. La dose deve essere regolata in funzione dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D) che si vogliono raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. *25.000 U.I.:* 1 capsula molle (25.000 U.I. di vitamina D3) a settimana. *50.000 U.I.:* 1 capsula molle (50.000 U.I. di vitamina D3) ogni due settimane. Dopo il primo mese (per un totale di 100.000 U.I.), deve essere presa in considerazione una dose inferiore, in funzione dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D) che si vogliono raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. In alternativa, è possibile attenersi alle raccomandazioni nazionali riguardanti la posologia per il trattamento della carenza di vitamina D.

Compromissione renale. Ditralia non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3). **Compromissione epatica.** Per i pazienti con compromissione epatica non è richiesto alcun aggiustamento posologico. **Pazienti pediatrici.** Il dosaggio delle capsule molli da 25.000 U.I. e 50.000 U.I. a settimana non è idoneo per l'uso in bambini e adolescenti fino a 18 anni di età, per via della ridotta disponibilità di studi sull'utilizzo sicuro di dosi molto elevate in tali popolazioni. Tuttavia, potrebbero essere disponibili prodotti con un dosaggio inferiore a 25.000 U.I. **Modo di somministrazione.** Uso orale. La capsula deve essere deglutita intera con acqua. Ditralia può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni. • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti • Ipercalcemia e/o ipercalcemia • Nefrolitiasi • Grave insufficienza renale • Ipervitaminosi D • Pseudoipoparatiroidismo (vedere paragrafo 4.4) • L'uso da parte di pazienti allergici alle arachidi e alla soia è controindicato. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** **Monitoraggio.** In caso di trattamento terapeutico, la dose per i pazienti deve essere stabilita su base individuale mediante controlli regolari dei livelli plasmatici di calcio. Durante il trattamento iniziale con vitamina D, è necessario monitorare i livelli sierici e urinari di calcio e controllare la funzionalità renale attraverso la misurazione della creatinina sierica. Questi controlli sono particolarmente importanti nei pazienti anziani e in caso di trattamento concomitante con glicosidi cardiaci o diuretici (vedere paragrafo 4.5), oltre che in caso di iperfosfatemia e per i pazienti esposti a un maggiore rischio di litiasi. In caso di ipercalcemia o segni di compromissione della funzionalità renale, è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento. Si raccomanda di ridurre la dose o interrompere il trattamento in caso di livelli urinari di calcio superiori a 7,5 mmol/24 ore (300 mg/24 ore).

Compromissione della funzionalità renale. La vitamina D deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e ne deve essere monitorato l'effetto sul metabolismo del calcio e del fosfato. Il rischio di calcificazione dei tessuti molli deve essere considerato. In pazienti con grave insufficienza renale, la vitamina D sotto forma di colecalciferolo non viene metabolizzata in modo normale e devono essere quindi utilizzate altre forme di vitamina D. **Pseudoipoparatiroidismo.** La vitamina D non deve essere assunta in presenza di pseudoipoparatiroidismo (il fabbisogno di vitamina D potrebbe risultare ridotto dalla sensibilità talvolta normale alla vitamina D, con il conseguente rischio di sovradosaggio a lungo termine). Per tali casi, sono disponibili derivati della vitamina D caratterizzati da una maggior maneggevolezza (vedere paragrafo 4.3). **Sarcoidosi.** La vitamina D deve essere prescritta con cautela ai pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del rischio di incremento della conversione della vitamina D nel suo metabolita attivo. I livelli sierici e urinari di calcio di questi pazienti devono essere monitorati. **Somministrazione concomitante di altri prodotti contenenti vitamina D.** In caso di prescrizione di altri farmaci contenenti vitamina D, è necessario considerare attentamente la dose di vitamina D contenuta in questo medicinale. La somministrazione aggiuntiva di vitamina D o calcio deve avvenire esclusivamente sotto controllo medico. In tali casi, occorre monitorare i livelli sierici e urinari di calcio (vedere sopra). **Uso concomitante di prodotti antiassorbitivi per l'osteoporosi.** I medicinali che agiscono mediante l'inibizione del riassorbimento osseo riducono le quantità di calcio ricavate dalle ossa. Per evitarlo, e in concomitanza al trattamento con medicinali che favoriscono lo sviluppo osseo, è necessario assumere vitamina D e garantire livelli adeguati di calcio. **Alcolismo.** L'alcolismo cronico riduce le riserve di vitamina D nel fegato. **Altre informazioni.** Questo medicinale contiene 34,4 mg e 68,8 mg di sorbitolo per capsula da 25.000 U.I. e 50.000 U.I., rispettivamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. **Prodotti contenenti calcio.** L'uso concomitante di prodotti contenenti calcio somministrati in dosi elevate può incrementare il rischio di ipercalcemia. **Diuretici tiazidici.** I diuretici tiazidici riducono l'escrezione di calcio con le urine. Il monitoraggio regolare dei livelli sierici di calcio è necessario in caso di uso concomitante con diuretici tiazidici o prodotti contenenti calcio assunti in dosi elevate, per via del maggiore rischio di ipercalcemia. **Anticonvulsivanti.** Gli anticonvulsivanti, come la fenitoina e i barbiturici, possono ridurre l'effetto della vitamina D a causa dell'attivazione del sistema enzimatico microsomiale. La fenitoina e i barbiturici possono compromettere l'effetto della vitamina D. **Corticosteroidi.** I corticosteroidi per via sistemica possono incrementare il metabolismo e l'eliminazione della vitamina D. Durante l'uso concomitante, può essere necessario incrementare la dose di vitamina D. **Farmaci contenenti digitale e altri glicosidi cardiaci.** In caso di trattamento con farmaci contenenti digitale e altri glicosidi cardiaci, la somministrazione di vitamina D potrebbe aumentare il rischio di tossicità da digitale (aritmia). Si richiede uno stretto controllo medico e, laddove necessario, il monitoraggio dell'ECG e del calcio. **Prodotti contenenti magnesio.** Non è consentito assumere prodotti contenenti magnesio (come gli antiacidi) durante il trattamento con vitamina D, per via del rischio di ipermagnesemia. **Ketoconazolo.** Il ketoconazolo può causare l'inibizione degli enzimi sia di sintesi che di catabolismo della vitamina D. Sono state osservate riduzioni delle concentrazioni sieriche di vitamina D endogena in seguito alla somministrazione di una quantità compresa tra 300 mg/die e 1.200 mg/die di ketoconazolo per una settimana a soggetti sani di sesso maschile. Tuttavia, non sono stati svolti studi approfonditi sulle interazioni farmacologiche *in vivo* tra ketoconazolo e vitamina D. **Resine a scambio ionico o lassativi.** Il trattamento contemporaneo con resine a scambio ionico, come la colestiramina, o lassativi, come l'olio di paraffina, può ridurre l'assorbimento gastrointestinale della vitamina D. **Orlistat.** L'orlistat potrebbe potenzialmente compromettere l'assorbimento del colecalciferolo in quanto liposolubile. **Actinomicina e derivati imidazolici.** L'agente citotossico actinomicina e gli antimicotici a base di imidazolo interferiscono con l'attività della vitamina D attraverso l'inibizione della conversione di 25-idrossivitamin D in 1,25-diidrossivitamin D da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamin D-1-idrossilasi. **Prodotti contenenti fosforo.** I prodotti contenenti fosforo somministrati contemporaneamente in dosi elevate potrebbero aumentare il rischio di iperfosfatemia. **Rifampicina.** La rifampicina può ridurre l'efficacia del colecalciferolo per via dell'induzione degli enzimi epatici. **Isoniazide.** L'isoniazide potrebbe ridurre l'efficacia del colecalciferolo per via dell'inibizione dell'attivazione metabolica del colecalciferolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. **Gravidanza.** I dati relativi all'uso di colecalciferolo in donne in gravidanza sono limitati. La carenza di vitamina D è pericolosa per la madre e per il bambino. Negli esperimenti condotti sugli animali, dosi elevate di vitamina D hanno evidenziato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Occorre evitare il sovradosaggio di vitamina D in gravidanza, in quanto l'ipercalcemia prolungata potrebbe comportare ritardi fisici e mentali, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia del bambino. Ditralia non è raccomandato in gravidanza. **Allattamento.** La vitamina D3 e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. In caso di carenza, la vitamina D può essere utilizzata alle dosi raccomandate durante l'allattamento. Questo deve essere considerato in caso di somministrazione addizionale di vitamina D al bambino. **Fertilità.** Non esistono dati circa l'effetto della vitamina D sulla fertilità. Non si prevede che livelli endogeni normali di vitamina D abbiano effetti avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ditralia non altera o

altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** La valutazione delle reazioni avverse si basa sulle frequenze indicate di seguito: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Gli effetti indesiderati sono il risultato di un sovradosaggio. *Disturbi del sistema immunitario:* Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazioni di ipersensibilità, quali angioedema o edema laringeo. *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* Non comuni: ipercalcemia e ipercalcemia. Non nota: debolezza, anoressia, sete. *Patologie gastrointestinali:* Non nota: stipsi, flatulenza, nausea, dolore addominale, diarrea. *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* Rare: prurito, rash e orticaria. *Patologie renali e urinarie:* Non nota: nefrocalcolosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale. *Disturbi psichiatrici:* Non nota: sonnolenza, stato confusionale. **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.** Il sovradosaggio acuto o cronico di colecalciferolo può causare ipercalcemia, un aumento delle concentrazioni sieriche e urinarie di calcio. I sintomi dell'ipercalcemia non sono particolarmente specifici e spesso comprendono nausea, vomito e diarrea nelle prime fasi e poi stipsi, anoressia, affaticamento, cefalea, dolori muscolari e articolari, debolezza muscolare, polidipsia, poliuria, formazione di calcoli renali, nefrocalcolosi, insufficienza renale, calcificazione dei tessuti molli, alterazioni nelle misurazioni dell'ECG, aritmie e pancreatite. Sono stati segnalati casi rari e isolati di ipercalcemia fatale. **Trattamento del sovradosaggio.** La normalizzazione dell'ipercalcemia dovuta a intossicazione da vitamina D richiede diverse settimane. Per il trattamento dell'ipercalcemia la raccomandazione è di evitare qualsiasi ulteriore somministrazione di vitamina D. Può essere considerata anche un'alimentazione priva o a basso contenuto di calcio. Devono essere considerati anche la reidratazione e il trattamento con diuretici, ad esempio furosemide, per garantire una diuresi adeguata. Può essere preso in considerazione anche un ulteriore trattamento con calcitonina o corticosteroidi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** *Categoria farmacoterapeutica:* vitamina D e analoghi, colecalciferolo; codice ATC: A11CC05. Il colecalciferolo (vitamina D3) si forma sulla pelle durante l'esposizione alla luce UV e viene convertito nella sua forma biologicamente attiva, 1,25-diidrossicolecalciferolo, con due passaggi di idrossilazione, il primo nel fegato (posizione 25) e il secondo nel tessuto renale (posizione 1). Insieme al paratormone e alla calcitonina, l'1,25-diidrossicolecalciferolo ha un impatto importante sulla regolazione del metabolismo del calcio e del fosfato. Nella sua forma biologicamente attiva, la vitamina D3 stimola l'assorbimento intestinale del calcio, l'incorporazione del calcio nell'osteoido e il rilascio di calcio dal tessuto osseo. Nell'intestino tenue favorisce l'assorbimento rapido e ritardato del calcio. Viene stimolato anche il trasporto passivo e attivo del fosfato. Nel rene, inibisce l'escrezione del calcio e del fosfato promuovendo il riassorbimento tubulare. La produzione di paratormone (PTH) nelle paratiroidi viene inibita direttamente dalla forma biologicamente attiva della vitamina D3. La secrezione di PTH è ulteriormente inibita dal maggiore assorbimento di calcio nell'intestino tenue sotto l'influenza della vitamina D3 biologicamente attiva. In base alla produzione, alla regolazione fisiologica e al meccanismo d'azione, la vitamina D3 deve essere considerata precursore di un ormone steroideo. Oltre che attraverso la produzione fisiologica nella cute, il colecalciferolo può essere ottenuto attraverso l'alimentazione o sotto forma di medicinale. In quest'ultimo caso, per via della mancata inibizione della sintesi cutanea di vitamina D da parte del prodotto, possono verificarsi sovradosaggio e intossicazioni. Pesce e olio di fegato di pesce sono particolarmente ricchi di vitamina D e se ne trovano piccole quantità anche nella carne, nel tuorlo d'uovo, nel latte, nei latticini e nell'avocado. Le malattie da carenza possono verificarsi, tra gli altri, nei neonati prematuri, nei neonati allattati esclusivamente al seno per più di sei mesi senza alimenti contenenti calcio e nei bambini che seguono un'alimentazione rigorosamente vegetariana. Le cause delle rare carenze di vitamina D riscontrate negli adulti possono essere apporto alimentare inadeguato, esposizione insufficiente alla luce UV, malassorbimento e cattiva digestione, cirrosi epatica e insufficienza renale. Indipendentemente dalla causa della carenza di vitamina D, le conseguenze cliniche sono un iperparatiroidismo secondario, un aumento del riassorbimento osseo e una mineralizzazione ossea inadeguata. Nei bambini, la carenza di vitamina D comporta rachitismo, mentre negli adulti dà luogo alla comparsa di osteomalacia e a un aumento del rischio di osteoporosi senile e post-menopausale e delle fratture associate a fragilità ossea. Queste ultime sono correlate anche ad un aumento della propensione alle cadute associato alla debolezza muscolare, tipica manifestazione della carenza di vitamina D. I recettori della vitamina D sono presenti in diversi tessuti, oltre al sistema scheletrico, pertanto la vitamina D influisce su svariati processi fisiologici. Per quanto riguarda gli effetti biologici cellulari, sono disponibili dati di studi relativi alla realizzazione autocrina/paracrina del controllo della differenziazione e della crescita sulle cellule ematopoietiche e immunitarie, sulle cellule cutanee, scheletriche e muscolari lisce, nonché sulle cellule del cervello, del fegato e di alcuni organi endocrini. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** *Assorbimento:* La vitamina D è liposolubile ed è facilmente assorbita nell'intestino tenue in presenza degli acidi biliari con l'aiuto delle micelle e raggiunge il sangue attraverso la circolazione linfatica (biodisponibilità sistemica all'incirca dell'80%). La bile è necessaria per l'assorbimento delle vitamine liposolubili, che può risultare ridotto nei pazienti affetti da malattie epatiche, biliari o gastrointestinali, associate a sindromi da malassorbimento. L'assunzione di cibo può aumentare l'assorbimento di vitamina D. *Distribuzione e biotrasformazione:* Il colecalciferolo e i suoi metaboliti circolano nel sangue legati a una globulina specifica. Il colecalciferolo è convertito nel fegato mediante idrossilazione in 25-idrossicolecalciferolo. Viene quindi convertito nei reni in 1,25-diidrossicolecalciferolo, che è il metabolita attivo responsabile dell'aumento dell'assorbimento del calcio. La vitamina D non metabolizzata è immagazzinata nel tessuto adiposo e muscolare. In seguito a una singola dose orale di colecalciferolo, le concentrazioni sieriche massime della forma di immagazzinamento primaria vengono raggiunte dopo circa 7 giorni. Il 25(OH)D3 viene quindi eliminato lentamente con un'emivita apparente nel siero di circa 50 giorni. *Eliminazione:* La vitamina D viene escreta prevalentemente nella bile e nelle feci, con una piccola percentuale rilevata nelle urine. Non sono state riferite alterazioni clinicamente rilevanti della farmacocinetica della vitamina D in popolazioni particolari di pazienti. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** A dosi molto più elevate di quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo, studi sugli animali hanno mostrato teratogenicità. Non sono disponibili altri dati rilevanti non citati nel presente RCP (vedere paragrafi 4.6 e 4.9). **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** *Contenuto della capsula.* Olio di oliva raffinato. *Rivestimento della capsula.* Glicerolo (E422), Gelatina, Sorbitolo, liquido (non cristallizzato), Trigliceridi a catena media (olio MCT), Lecitina di soia. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 24 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare il blister nell'astuccio per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister opaco in PVC-Aclar/alluminio. Ogni blister contiene due capsule. Il blister è inserito in un astuccio di cartone. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna precauzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. Via Martiri di Cefalonia 2, 26900 Lodi, Italia. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 049895016 - "25.000 U.I. CAPSULE MOLLI" 2 CAPSULE IN BLISTER PVC-ACLAR/AL - 049895028 - "50.000 U.I. CAPSULE MOLLI" 2 CAPSULE IN BLISTER PVC-ACLAR/AL. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 09 giugno 2022. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 06/2022.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Ditralia 25.000 U.I. film orodispersibili. Ditralia 50.000 U.I. film orodispersibili. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ditralia 25.000 U.I.: Ogni film contiene 25.000 U.I. di colecalciferolo, pari a 0,625 mg di vitamina D3. Ditralia 50.000 U.I.: Ogni film contiene 50.000 U.I. di colecalciferolo, pari a 1,25 mg di vitamina D3. Eccipiente con effetti noti: Giallo tramonto (E110). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Film orodispersibile Ditralia 25.000 U.I. Film rettangolare, flessibile, di colore arancione chiaro opaco (15 mm x 30 mm). Ditralia 50.000 U.I. Film quadrato, flessibile, di colore arancione chiaro opaco (30 mm x 30 mm). **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento iniziale della carenza di vitamina D clinicamente rilevante negli adulti. La carenza di vitamina D si definisce con concentrazioni sieriche di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) < 25 nmol/l. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia.* Il dosaggio deve essere determinato su base individuale dal medico curante, in funzione del livello di integrazione di vitamina D necessario. La dose deve essere regolata in funzione dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D) che si vogliono raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. *25.000 U.I.* 1 film orodispersibile

(25.000 U.I. di vitamina D3) a settimana. *50.000 U.I.* 1 film orodispersibile (50.000 U.I. di vitamina D3) ogni due settimane. Dopo il primo mese (per un totale di 100.000 U.I.), deve essere presa in considerazione una dose inferiore, in funzione dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D) che si vogliono raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. In alternativa, è possibile attenersi alle raccomandazioni nazionali riguardanti la posologia per il trattamento della carenza di vitamina D.

Compromissione renale. Ditalia non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3). *Compromissione epatica* Per i pazienti con compromissione epatica non è richiesto alcun aggiustamento posologico. *Pazienti pediatrici.* Il dosaggio dei film orodispersibili da 25.000 U.I. e 50.000 U.I. a settimana non è idoneo per l'uso in bambini e adolescenti fino a 18 anni di età, per via della ridotta disponibilità di studi sull'utilizzo sicuro di dosi molto elevate in tali popolazioni. Tuttavia, potrebbero essere disponibili prodotti con un dosaggio inferiore a 25.000 U.I. Modo di somministrazione. Ditalia film orodispersibile è un medicinale per uso orale che può essere assunto con o senza cibo. Il film orodispersibile deve essere inserito in bocca, posizionato sulla lingua e lasciato sciogliere prima di deglutire. Deve essere assunto subito dopo l'estrazione dalla bustina.

4.3 Controindicazioni. • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti • Ipercalcemia e/o ipercalcemia • Nefrolitiasi • Grave insufficienza renale • Ipervitaminosi D • Pseudoiparatiroidismo (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. *Monitoraggio.* In caso di trattamento terapeutico, la dose per i pazienti deve essere stabilita su base individuale mediante controlli regolari dei livelli plasmatici di calcio. Durante il trattamento iniziale con Ditalia, è necessario monitorare i livelli sierici e urinari di calcio e controllare la funzionalità renale attraverso la misurazione della creatinina sierica. Questi controlli sono particolarmente importanti nei pazienti anziani e in caso di trattamento concomitante con glicosidi cardiaci o diuretici (vedere paragrafo 4.5), oltre che in caso di iperfosfatemia e per i pazienti esposti a un maggiore rischio di litiasi. In caso di ipercalcemia o segni di compromissione della funzionalità renale, è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento. Si raccomanda di ridurre la dose o interrompere il trattamento in caso di livelli urinari di calcio superiori a 7,5 mmol/24 ore (300 mg/24 ore). *Compromissione della funzionalità renale.* La vitamina D deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e ne deve essere monitorato l'effetto sul metabolismo del calcio e del fosfato. Il rischio di calcificazione dei tessuti molli deve essere considerato. In pazienti con grave insufficienza renale, la vitamina D sotto forma di colecalciferolo non viene metabolizzata in modo normale e devono essere quindi utilizzate altre forme di vitamina D. *Pseudoiparatiroidismo.* Ditalia non deve essere assunto in presenza di pseudoiparatiroidismo (il fabbisogno di vitamina D potrebbe risultare ridotto dalla sensibilità talvolta normale alla vitamina D, con il conseguente rischio di sovradosaggio a lungo termine). Per tali casi, sono disponibili derivati della vitamina D caratterizzati da una maggior maneggevolezza (vedere paragrafo 4.3). *Sarcoidosi.* La vitamina D deve essere prescritta con cautela ai pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del rischio di incremento della conversione della vitamina D nel suo metabolita attivo. I livelli sierici e urinari di calcio di questi pazienti devono essere monitorati. *Somministrazione concomitante di altri prodotti contenenti vitamina D.* In caso di prescrizione di altri farmaci contenenti vitamina D, è necessario considerare attentamente la dose di vitamina D contenuta in questo medicinale. La somministrazione aggiuntiva di vitamina D o calcio deve avvenire esclusivamente sotto controllo medico. In tali casi, occorre monitorare i livelli sierici e urinari di calcio (vedere sopra). *Uso concomitante di prodotti antiassorbitivi per l'osteoporosi.* I medicinali che agiscono mediante l'inibizione del riassorbimento osseo riducono le quantità di calcio ricavate dalle ossa. Per evitarlo, e in concomitanza al trattamento con medicinali che favoriscono lo sviluppo osseo, è necessario assumere vitamina D e garantire livelli adeguati di calcio. *Alcolismo.* L'alcolismo cronico riduce le riserve di vitamina D nel fegato. *Altre informazioni.* Questo medicinale contiene il colorante Giallo tramonto (E110), che può causare reazioni allergiche. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** *Prodotti contenenti calcio.* L'uso concomitante di prodotti contenenti calcio somministrati in dosi elevate può incrementare il rischio di ipercalcemia. *Diuretici tiazidici.* I diuretici tiazidici riducono l'escrezione di calcio con le urine. Il monitoraggio regolare dei livelli sierici di calcio è necessario in caso di uso concomitante con diuretici tiazidici o prodotti contenenti calcio assunti in dosi elevate, per via del maggiore rischio di ipercalcemia. *Anticonvulsivanti.* Gli anticonvulsivanti, come la fenitoina e i barbiturici, possono ridurre l'effetto della vitamina D a causa dell'attivazione del sistema enzimatico microsomiale. La fenitoina e i barbiturici possono compromettere l'effetto della vitamina D. *Corticosteroidi.* I corticosteroidi per via sistemica possono incrementare il metabolismo e l'eliminazione della vitamina D. Durante l'uso concomitante, può essere necessario incrementare la dose di vitamina D. *Farmaci contenenti digitale e altri glicosidi cardiaci.* In caso di trattamento con farmaci contenenti digitale e altri glicosidi cardiaci, la somministrazione di vitamina D potrebbe aumentare il rischio di tossicità da digitale (aritmia). Si richiede uno stretto controllo medico e, laddove necessario, il monitoraggio dell'ECG e del calcio. *Prodotti contenenti magnesio.* Non è consentito assumere prodotti contenenti magnesio (come gli antiacidi) durante il trattamento con vitamina D, per via del rischio di ipermagnesemia. *Ketoconazolo.* Il ketoconazolo può causare l'inibizione degli enzimi sia di sintesi che di catabolismo della vitamina D. Sono state osservate riduzioni delle concentrazioni sieriche di vitamina D endogena in seguito alla somministrazione di una quantità compresa tra 300 mg/die e 1.200 mg/die di ketoconazolo per una settimana a soggetti sani di sesso maschile. Tuttavia, non sono stati svolti studi approfonditi sulle interazioni farmacologiche *in vivo* tra ketoconazolo e vitamina D. *Resine a scambio ionico o lassativi.* Il trattamento contemporaneo con resine a scambio ionico, come la colestiramina, o lassativi, come l'olio di paraffina, può ridurre l'assorbimento gastrointestinale della vitamina D. *Orlistat.* L'orlistat potrebbe potenzialmente compromettere l'assorbimento del colecalciferolo in quanto liposolubile. *Actinomicina e derivati imidazolici.* L'agente citotossico actinomicina e gli antimicotici a base di imidazolo interferiscono con l'attività della vitamina D attraverso l'inibizione della conversione di 25-idrossivitamina D in 1,25-diidrossivitamina D da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi. *Prodotti contenenti fosforo.* I prodotti contenenti fosforo somministrati contemporaneamente in dosi elevate potrebbero aumentare il rischio di iperfosfatemia. *Rifampicina.* La rifampicina può ridurre l'efficacia del colecalciferolo per via dell'induzione degli enzimi epatici. *Isoniazide.* L'isoniazide potrebbe ridurre l'efficacia del colecalciferolo per via dell'inibizione dell'attivazione metabolica del colecalciferolo. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** *Gravidanza.* I dati relativi all'uso di colecalciferolo in donne in gravidanza sono limitati. La carenza di vitamina D è pericolosa per la madre e per il bambino. Negli esperimenti condotti sugli animali, dosi elevate di vitamina D hanno evidenziato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Occorre evitare il sovradosaggio di vitamina D in gravidanza, in quanto l'ipercalcemia prolungata potrebbe comportare ritardi fisici e mentali, stenosi aortica sopravvalvole e retinopatia del bambino. Ditalia non è raccomandato in gravidanza. *Allattamento.* La vitamina D3 e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. In caso di carenza, la vitamina D può essere utilizzata alle dosi raccomandate durante l'allattamento. Questo deve essere considerato in caso di somministrazione addizionale di vitamina D al bambino. *Fertilità.* Non esistono dati circa l'effetto della vitamina D sulla fertilità. Non si prevede che livelli endogeni normali di vitamina D abbiano effetti avversi sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Ditalia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** La valutazione delle reazioni avverse si basa sulle frequenze indicate di seguito: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Gli effetti indesiderati sono il risultato di un sovradosaggio. *Disturbi del sistema immunitario:* Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazioni di ipersensibilità, quali angioedema o edema laringeo. *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* Non comuni: ipercalcemia e ipercalcemia. Non nota: debolezza, anoressia, sete. *Patologie gastrointestinali:* Non nota: stipsi, flatulenza, nausea, dolore addominale, diarrea. *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* Rare: prurito, rash e orticaria. *Patologie renali e urinarie:* Non nota: nefrocalcosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale. *Disturbi psichiatrici:* Non nota: sonnolenza, stato confusionale. **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.** Il sovradosaggio acuto o cronico di colecalciferolo può causare ipercalcemia, un aumento delle concentrazioni sieriche e urinarie di calcio. I sintomi dell'ipercalcemia non sono particolarmente specifici e spesso comprendono nausea, vomito e diarrea nelle prime fasi e poi stipsi, anoressia, affaticamento, cefalea, dolori muscolari e articolari, debolezza muscolare, polidipsia, poliuria, formazione di calcoli renali, nefrocalcosi, insufficienza renale, calcificazione dei tessuti molli, alterazioni nelle misurazioni dell'ECG, aritmie e pancreatite. Sono stati segnalati casi rari e isolati di ipercalcemia fatale. *Trattamento del sovradosaggio.* La normalizzazione dell'ipercalcemia dovuta a intossicazione da vitamina D richiede diverse settimane. Per il trattamento dell'ipercalcemia la raccomandazione è di evitare qualsiasi ulteriore somministrazione di vitamina D. Può essere considerata anche un'alimentazione priva o a basso contenuto di calcio. Devono essere considerati anche la reidratazione e il trattamento con diuretici, ad esempio furosemide, per garantire una diuresi adeguata. Può essere preso in

considerazione anche un ulteriore trattamento con calcitonina o corticosteroidi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: vitamina D e analoghi, colecalciferolo; codice ATC: A11CC05. Il colecalciferolo (vitamina D3) si forma sulla pelle durante l'esposizione alla luce UV e viene convertito nella sua forma biologicamente attiva, 1,25-diidrossicolecalciferolo, con due passaggi di idrossilazione, il primo nel fegato (posizione 25) e il secondo nel tessuto renale (posizione 1). Insieme al paratormone e alla calcitonina, l'1,25-diidrossicolecalciferolo ha un impatto importante sulla regolazione del metabolismo del calcio e del fosfato. Nella sua forma biologicamente attiva, la vitamina D3 stimola l'assorbimento intestinale del calcio, l'incorporazione del calcio nell'osteoido e il rilascio di calcio dal tessuto osseo. Nell'intestino tenue favorisce l'assorbimento rapido e ritardato del calcio. Viene stimolato anche il trasporto passivo e attivo del fosfato. Nel rene, inibisce l'escrezione del calcio e del fosfato promuovendo il riassorbimento tubulare. La produzione di paratormone (PTH) nelle paratiroidi viene inibita direttamente dalla forma biologicamente attiva della vitamina D3. La secrezione di PTH è ulteriormente inibita dal maggiore assorbimento di calcio nell'intestino tenue sotto l'influenza della vitamina D3 biologicamente attiva. In base alla produzione, alla regolazione fisiologica e al meccanismo d'azione, la vitamina D3 deve essere considerata precursore di un ormone steroideo. Oltre che attraverso la produzione fisiologica nella cute, il colecalciferolo può essere ottenuto attraverso l'alimentazione o sotto forma di medicinale. In quest'ultimo caso, per via della mancata inibizione della sintesi cutanea di vitamina D da parte del prodotto, possono verificarsi sovradosaggio e intossicazioni. Pesce e olio di fegato di pesce sono particolarmente ricchi di vitamina D e se ne trovano piccole quantità anche nella carne, nel tuorlo d'uovo, nel latte, nei latticini e nell'avocado. Le malattie da carenza possono verificarsi, tra gli altri, nei neonati prematuri, nei neonati allattati esclusivamente al seno per più di sei mesi senza alimenti contenenti calcio e nei bambini che seguono un'alimentazione rigorosamente vegetariana. Le cause delle rare carenze di vitamina D riscontrate negli adulti possono essere apporto alimentare inadeguato, esposizione insufficiente alla luce UV, malassorbimento e cattiva digestione, cirrosi epatica e insufficienza renale. Indipendentemente dalla causa della carenza di vitamina D, le conseguenze cliniche sono un iperparatiroidismo secondario, un aumento del riassorbimento osseo e una mineralizzazione ossea inadeguata. Nei bambini, la carenza di vitamina D comporta rachitismo, mentre negli adulti dà luogo alla comparsa di osteomalacia e a un aumento del rischio di osteoporosi senile e post-menopausale e delle fratture associate a fragilità ossea. Queste ultime sono correlate anche a un aumento della propensione alle cadute associato alla debolezza muscolare, tipica manifestazione della carenza di vitamina D. I recettori della vitamina D sono presenti in diversi tessuti, oltre al sistema scheletrico, pertanto la vitamina D influisce su svariati processi fisiologici. Per quanto riguarda gli effetti biologici cellulari, sono disponibili dati di studi relativi alla realizzazione autocrina/paracrina del controllo della differenziazione e della crescita sulle cellule ematopoietiche e immunitarie, sulle cellule cutanee, scheletriche e muscolari lisce, nonché sulle cellule del cervello, del fegato e di alcuni organi endocrini. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** *Assorbimento:* La vitamina D è liposolubile ed è facilmente assorbita nell'intestino tenue in presenza degli acidi biliari con l'aiuto delle micelle e raggiunge il sangue attraverso la circolazione linfatica (biodisponibilità sistemica all'incirca dell'80%). La bile è necessaria per l'assorbimento delle vitamine liposolubili, che può risultare ridotto nei pazienti affetti da malattie epatiche, biliari o gastrointestinali, associate a sindromi da malassorbimento. L'assunzione di cibo può aumentare l'assorbimento di vitamina D. *Distribuzione e biotrasformazione:* Il colecalciferolo e i suoi metaboliti circolano nel sangue legati a una globulina specifica. Il colecalciferolo è convertito nel fegato mediante idrossilazione in 25-idrossicolecalciferolo. Viene quindi convertito nei reni in 1,25-diidrossicolecalciferolo, che è il metabolita attivo responsabile dell'aumento dell'assorbimento del calcio. La vitamina D non metabolizzata è immagazzinata nel tessuto adiposo e muscolare. In seguito a una singola dose orale di colecalciferolo, le concentrazioni sieriche massime della forma di immagazzinamento primaria vengono raggiunte dopo circa 7 giorni. Il 25 (OH)D3 viene quindi eliminato lentamente con un'emivita apparente nel siero di circa 50 giorni. *Eliminazione:* La vitamina D viene escreta prevalentemente nella bile e nelle feci, con una piccola percentuale rilevata nelle urine. Non sono state riferite alterazioni clinicamente rilevanti della farmacocinetica della vitamina D in popolazioni particolari di pazienti. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** A dosi molto più elevate di quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo, studi sugli animali hanno mostrato teratogenicità. Non sono disponibili altri dati rilevanti non citati nel presente RCP (vedere paragrafi 4.6 e 4.9). **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Olio di oliva raffinato, acqua depurata, maltodestrina, idrossipropilbetacloclostrina, copovidone, mannitolo (E421), glicerina (E422), polisorbato 80 (E433), glicerolo monolinoleato, biossido di titanio (E171), sucralosio (E955), aroma arancia (contiene: maltodestrina, gomma arabica (E414), acido ascorbico (E300), DL-alfa tocoferolo (E307), Giallo tramonto (E110)). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 24 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Ogni film orodispersibile è confezionato in una bustina opaca in PET/laminato estruso. Ogni confezione contiene 2 film orodispersibili per dosaggio. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna precauzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. Via Martiri di Cefalonia 2, 26900 Lodi, Italia. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 049895030 - "25.000 U.I. Film Orodispersibile" 2 Film In Bustina Opaca In Pet/Laminato Estruso - 049895042 - "50.000 U.I. Film Orodispersibile" 2 Film In Bustina Opaca In Pet/Laminato Estruso. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 09 giugno 2022. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 06/2022.

Ditralia® 25.000 U.I. 2 ODF - Classe A-RR (Nota 96) PP € 3,59
Ditralia® 50.000 U.I. 2 ODF - Classe A-RR (Nota 96) PP € 7,18
Ditralia® 25.000 U.I. 2 cps - Classe A-RR (Nota 96) PP € 3,59
Ditralia® 50.000 U.I. 2 cps - Classe A-RR (Nota 96) PP € 7,18

