

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tomaino 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose da 2,5 ml contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione trasparente, chiara incolore o giallo-verdastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Popolazione pediatrica

Tomaino 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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Il colecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione renale.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare Tomaino durante i pasti (vedere paragrafo 5.2). Il paziente deve assicurarsi di prendere l'intera dose.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipercalcemia, ipercalcinuria.
- Ipervitaminosi D.
- Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcinosi).
- Insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, risorse naturali di vitamina D (olio di fegato di pesce, pesce e uova), cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

A dosi elevate di vitamina D devono essere monitorati i livelli sierici di calcio e si raccomanda particolare cautela nei pazienti con storia di calcoli renali.

La vitamina D deve essere somministrata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, calcoli renali e cardiopatie, per l'aumentato rischio di ipercalcemia. In tali pazienti deve quindi essere monitorato l'effetto sui livelli di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave, la vitamina D in forma di colecalciferolo non viene metabolizzata normalmente e potrebbe essere necessario somministrarla sotto un'altra forma (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria (vedere paragrafo 4.5). In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

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 prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi o altre malattie granulomatose, 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti (come fenitoina) o barbiturici (e probabilmente di altri medicinali induttori degli enzimi epatici) e rifampicina può ridurre l'effetto della vitamina D per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio o di altre preparazioni contenenti elevate quantità di calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio, per l'aumento del rischio di ipercalcemia.

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

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale e altri glicosidi cardiaci, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità da 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 e aumentando l'assorbimento intestinale di alluminio, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia. Si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di magnesio.

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 o lassativi come l'olio di paraffina riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

L'agente citotossico actinomicina e gli antifungini imidazolici interferiscono con l'attività della vitamina D, inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D in 1,25-diidrossivitamina D effettuata dall'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

Il ketoconazolo può, inoltre, inibire gli enzimi epatici di sintesi e catabolismo della vitamina D. Riduzioni della concentrazione sierica di vitamina D sono state osservate a seguito della somministrazione di dosi tra 300 e 1200 mg/die di ketoconazolo in soggetti sani. Tuttavia, studi di interazione tra ketoconazolo e Vitamina D non sono stati effettuati in vivo.

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).

Tomano 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

Tomano 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.

Fertilità

L'impatto di alte dosi di vitamina D sulla fertilità non è noto.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, Tomaino è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come segue: comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$, $<1/100$); rari ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); molto rari ($\leq 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Ipercalcemia [secondaria a ipervitaminosi, che può manifestarsi solo in caso di sovradosaggio o in seguito ad un uso prolungato e incontrollato (vedere paragrafo 4.9)]	Appetito ridotto, sete		Polidipsia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Sonnolenza, stato confusionale		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					Cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Stipsi, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, disgeusia, bocca secca
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			Eruzione cutanea, prurito, orticaria		
<i>Patologie renali</i>		Ipercalcinuria			Nefrocalcinosi,

<i>e urinarie</i>					poliuria, insufficienza renale
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			Astenia		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio acuto o cronico di vitamina D può causare ipercalcemia.

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

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

Sovradosaggio in gravidanza

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 Tomaino, procedere alla reidratazione e all'assunzione di alimenti poveri di calcio.

Il trattamento con diuretici dell'ansa (es. furosemide) è indicato per assicurare un'adeguata diuresi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

Nella sua forma biologicamente attiva la vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio, l'incorporazione del calcio nell'osteoide ed il rilascio di calcio dal tessuto osseo. A livello dell'intestino tenue promuove l'assorbimento del calcio e stimola il trasporto attivo e passivo del fosfato. Nel rene inibisce l'escrezione di calcio e fosfato, promuovendo il

riassorbimento tubulare. Inibisce direttamente la produzione di paratormone (PTH), che viene ulteriormente ridotta dall'aumento della calcemia.

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: per questo motivo colecalciferolo può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. 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 medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene con copertura interna in polietilene. La confezione contiene 1 contenitore monodose, 2 contenitori monodose o 4 contenitori monodose

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione 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

Epifarma S.r.l. – Via San Rocco, 6 - 85033 Episcopia (PZ)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C.: 043901053 - TOMAINO 50.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale – 1
contenitore monodose in vetro da 2,5 ml

A.I.C.: 043901065 - TOMAINO 50.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale – 2
contenitori monodose in vetro da 2,5 ml

A.I.C.: 043901077 - TOMAINO 50.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale – 4
contenitori monodose in vetro da 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20/05/2020

Data del rinnovo più recente:14/03/2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

14/03/2023