

L'iperdosaggio di qualsiasi forma di vitamina D determina manifestazioni anche gravi. L'ipercalcemia provocata da un eccesso di dose di vitamina D o suoi metaboliti può anche richiedere terapie di emergenza.

L'ipercalcemia, se cronicizzata, potrebbe infatti provocare calcificazioni vascolari generalizzate, nefrocalcinosi e calcificazioni di altri tessuti molli. E' perciò necessario accertarsi che la cifra ottenuta moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia (Ca×P) non superi 70. L'esame radiografico delle regioni anatomiche, sede di possibili calcificazioni, può risultare utile per una diagnosi precoce.

Poiché l'iperdosaggio di DISEON può provocare ipercalcemia ed in certi casi ipercalcemia, la calcemia va dosata almeno due volte la settimana nella fase di aggiustamento della posologia. Una volta stabilita la dose giornaliera ottimale, è sufficiente un controllo mensile della calcemia, che va comunque controllata tempestivamente se si manifestano sintomi che suggeriscono tossicità.

Un monitoraggio simile è raccomandato ai lattanti che sono allattati al seno da madri che ricevevano dosi farmacologiche di 1-alfa-idrossicolecalciferolo.

Durante il trattamento con 1-alfa-idrossicolecalciferolo, le concentrazioni plasmatiche di fosfato devono essere controllate, per ridurre il rischio di calcificazioni ectopiche.

La caduta dei valori della fosfatasi alcalina anticipa in genere la comparsa dell'ipercalcemia e può essere un sintomo premonitore di quest'ultima. Qualora si instaurasse una ipercalcemia, il farmaco ed eventuale supplemento di calcio dovranno essere temporaneamente interrotti fino alla rinormalizzazione generalmente rapida della calcemia. Il trattamento potrà quindi essere ripreso ad un dosaggio inferiore. Poiché il DISEON influenza il trasporto dei fosfati nell'intestino, nel rene e nelle ossa, la contemporanea somministrazione di sostanze fosforofissatrici va adattata ai valori della fosfatemia (tassi normali: 2-5 mg/100 ml).

Il supplemento di vitamina D alla dieta può essere dannoso in persone che ricevono già un apporto adeguato attraverso la dieta e l'esposizione al sole, poiché la differenza tra le concentrazioni terapeutiche e tossiche è relativamente piccola.

Poiché 1-alfa-idrossicolecalciferolo è la forma più potente di vitamina D, potrebbe essere ragionevole aspettarsi un maggior rischio di tossicità.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

DISEON capsule molli e DISEON gocce orali, soluzione contengono piccole quantità di etanolo (alcol), inferiori a 100 mg per dose.

DISEON capsule molli e DISEON gocce orali, soluzione contengono sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

DISEON capsule molli contiene olio di arachidi. Non usare se si è allergici alle arachidi o alla soya.

DISEON gocce orali, soluzione contiene olio di ricino idrogenato poliossilato. Può causare disturbi gastrici e diarrea.

DISEON gocce orali, soluzione contiene metile para-idrossibenzoato. Può provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vitamina D o suoi analoghi

Dosi farmacologiche di vitamina D o dei suoi analoghi non devono essere somministrate durante il trattamento con 1-alfa-idrossicolecalciferolo a causa della possibilità dell'effetto additivo e dell'aumento del rischio di ipercalcemia.

Digitale

L'ipercalcemia in pazienti che assumono preparazioni contenenti digitale può aggravare una aritmia cardiaca. Pazienti che assumono contemporaneamente digitale con 1-alfa-idrossicolecalciferolo devono essere attentamente monitorati

Anti epilettici

Alcuni antiepilettici possono aumentare le richieste dell'1-alfa-idrossicolecalciferolo (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e primidone).

Colestiramina, colestipolo, sucralfato, antiacidi a base di alluminio

L'assorbimento di 1-alfa-idrossicolecalciferolo può essere compromesso dall'uso concomitante di agenti leganti gli acidi biliari (Colestiramina, colestipolo), sucralfato o antiacidi a base di alluminio

. 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 dell'1-alfa-OHD3 è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

Antiacidi contenenti magnesio e lassativi

Deve essere prestata attenzione all'utilizzo di antiacidi contenenti magnesio o lassativi in pazienti che assumono 1-alfa-idrossicolecalciferolo, in particolare in quelli con dialisi cronica renale. Può manifestarsi ipermagnesemia.

Preparati contenenti calcio o fosfato o diuretici tiazidici

Il rischio di ipercalcemia è aumentato in pazienti che assumono preparati contenenti calcio o fosfato o diuretici tiazidici in concomitanza con 1-alfa-idrossicolecalciferolo. In queste situazioni, le concentrazioni plasmatiche di calcio devono essere monitorate.

Rifampicina e isoniazide

Rifampicina e isoniazide possono ridurre l'efficacia della vitamina D.

Corticosteroidi

I corticosteroidi possono contrastare l'effetto della vitamina D.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

In gravidanza e durante l'allattamento, questo prodotto può essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

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

Diseon non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

4.8 Effetti Indesiderati

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Ipersensibilità,
Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Ipercalcemia*, ipercalcemia
Raro: Iperfosfatemia

*Effetti associati all'ipercalcemia includono ipercalcemia, calcificazioni ectopiche, danni renali e cardiovascolari, debolezza, cefalea, sonnolenza, nausea, vomito, secchezza delle fauci, stipsi, dolori ossei e muscolari, in fase successiva possono comparire disturbi della minzione, congiuntivite (da calcificazione), fotofobia, pancreatite, rinorrea, pruriti, ipertermia, diminuzione della libido, albuminuria, ipercolesterolemia, aumento della SGOT e SGPT, calcificazioni ectopiche, ipertensione, aritmie cardiache e raramente psicosi. Poiché il tempo di emivita del calcitriolo è breve, la normalizzazione di una eventuale ipercalcemia avviene in pochi giorni dalla sospensione del trattamento con DISEON, comunque più rapidamente che non nel corso della terapia con vitamina D o suoi metaboliti.

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 Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

L'eccessivo apporto di vitamina D porta allo sviluppo di ipercalcemia. Sintomi da sovradosaggio includono anoressia, stanchezza, nausea e vomito, costipazione o diarrea, poliuria, nicturia, sudorazione, cefalea, sete, sonnolenza e vertigini. alla vitamina D varia in maniera considerevole; lattanti e bambini sono generalmente più suscettibili al suo effetto tossico. Se si manifesta tossicità la vitamina deve essere sospesa.

Nel sovradosaggio acuto, il trattamento precoce con lavanda gastrica e/o la somministrazione di oli minerali può ridurre l'assorbimento e promuove l'eliminazione fecale.

In caso di grave ipercalcemia per accidentale iperdosaggio, dopo aver temporaneamente sospeso il farmaco, si possono somministrare diuretici assieme a liquidi per via intravenosa o corticosteroidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: vitamina D e analoghi, alfacalcidolo
codice ATC: A11CC03

L'1-alfa-idrossicolecalciferolo (1-alfa-OHD₃) è un prodotto ottenuto per sintesi ed è nell'organismo prontamente convertito nel fegato a 1,25 (OH)₂D₃ che rappresenta il metabolita attivo attraverso il quale la vitamina D esplica il suo effetto sull'omeostasi fosfo-calcica. Nell'organismo il metabolismo della vitamina D è caratterizzato da una prima idrossilazione che avviene nel fegato con la formazione di 25 (OH)D₃ e da una seconda idrossilazione renale che determina la formazione dell'1,25 (OH)₂D₃. La somministrazione dell'1-alfa-idrossicolecalciferolo pertanto permette di eludere la fase metabolica a livello renale della trasformazione della vitamina D e ottenere ugualmente la produzione del suo metabolita attivo. La sua attività farmacologica e clinica quindi si esplica nei casi in cui l'1-alfa-idrossilazione renale è assente o diminuita sia per un danno renale, sia per una carenza dei fattori extrarenali che regolano la conversione del 25 (OH)D₃ a 1,25 (OH)₂D₃. Il trattamento con 1-alfa-OHD₃ è caratterizzato da bassi dosaggi e da una notevole rapidità di azione con cui determina aumenti dell'assorbimento intestinale del calcio e innalzamento delle concentrazioni del calcio nel siero. I rischi di ipercalcemia sono minimizzati anche per la brevità della durata

dell'azione di DISEON e dal fatto che la conversione dell'1-alfa-(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃ è regolata con un meccanismo di feedback dal composto diidrossilato stesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

1-alfa-(OH)D₃ (DISEON) possiede le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

- viene assorbito a livello del piccolo intestino;
- si distribuisce primariamente nel fegato e solo in piccola percentuale nella mucosa intestinale;
- a livello del fegato viene metabolizzato a 1,25(OH)₂D₃ con estrema rapidità;
- viene eliminato sottoforma di 1,25(OH)₂D₃ con le feci.

L'eliminazione avviene in parte anche per via urinaria sotto forma di un composto più polare dell'1-alfa-OHD₃

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta.

DL₅₀ nel topo, nel ratto e nel cane p.o. (maschi e femmine): 476-440 mcg/kg; 340-720 mcg/kg; >500 mcg/kg. DL₅₀ nel topo e nel cane e.v.: 71-56 mcg/kg; >200 mcg/kg.

Tossicità subacuta

In ratti Wistar sono state somministrate dosi comprese tra 0,5 e 50 mcg/kg al giorno per un mese. Sono stati presi in considerazione parametri clinici e di laboratorio ed è stata eseguita l'autopsia dopo il sacrificio. L'azione principale dell'1-alfa-(OH)D₃ (DISEON) si è estrinsecata sotto forma di necrosi delle arteriole a livello del miocardio, del tratto gastroenterico e dei muscoli volontari con degenerazione e fibrosi muscolare.

Tossicità cronica

1-alfa-OHD₃ (DISEON) è stato somministrato ai ratti per 6 mesi a dosaggi compresi tra 0,02 e 2,5 mcg/kg al giorno. Alterazioni istologiche sono state rinvenute a livello del rene, del cuore, dell'aorta, dei testicoli, del timo, e della mucosa intestinale. Gli effetti principali sono risultati dipendenti dall'ipercalcemia. La somministrazione orale quotidiana di 0,02 mcg/kg per 6 mesi si è dimostrata priva di tossicità. La stessa dose si è dimostrata non tossica nel cane dopo somministrazione ripetuta per un anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CAPSULE MOLLI mcg 0,25

Ogni capsula contiene: **alcol etilico** assoluto, acido citrico anidro, propile gallato, d,l-alfa-tocoferolo, **olio di arachidi**.

Composizione dell'involucro: gelatina, glicerolo 85%, **sorbitolo** soluzione speciale (Anidrisorb 85/70), ferro ossido rosso (E172), inchiostro nero.

CAPSULE MOLLI mcg 1

Ogni capsula contiene: **alcol etilico** assoluto, acido citrico anidro, propile gallato, d,l-alfa-tocoferolo, **olio di arachidi**.

Composizione dell'involucro: gelatina, glicerolo 85%, **sorbitolo** soluzione speciale (Anidrisorb 85/70), ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171), inchiostro nero.

GOCCE

Ogni ml (40 gocce) contiene: **olio di ricino idrogenato polioossilato**, acido citrico anidro, sodio citrato biidrato, d,l-alfa-tocoferolo, **metile para-idrossibenzoato**, **alcol etilico**, **sorbitolo** soluzione 70% non cristallizzabile, acqua depurata q.b.

Ogni goccia contiene 0,05 mcg di 1-alfa-idrossicolecalciferolo.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

Capsule: 3 anni

Gocce: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

capsule

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

gocce

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nel contenitore originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

DISEON 1mcg CAPSULE MOLLI

Scatola da 30 capsule

DISEON 0,25 mcg CAPSULE MOLLI

Scatola 30 capsule

Blister alluminio/alluminio termosaldante

DISEON 2 mcg/ml GOCCE ORALI, SOLUZIONE

Flacone da 10 ml in vetro con contagocce (40 gocce per ml)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare istruzione per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DISEON 0,25 mcg capsule molli n. AIC 025447018

DISEON 1 mcg capsule molli n. AIC 025447020

DISEON gocce orali, soluzione 2 mcg/ml n. AIC 025447032

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DISEON 0,25 mcg capsule molli 1987

DISEON 1 mcg capsule molli 1987

DISEON gocce orali, soluzione 2 mcg/ml 1987

10.

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del