

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEDIOL 0,25 mcg capsule molli

DEDIOL 2 mcg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule

Una capsula contiene:

- *Principio attivo:*

alfacalcidolo (1 α idrossivitamina D3) 0,25 mcg

Eccipiente con effetti noti: olio di sesamo

Gocce orali, soluzione (per ml di soluzione)

- *Principio attivo:*

alfacalcidolo (1 α idrossivitamina D3) 2 mcg

Eccipienti con effetti noti: gliceropolietilenglicole ossistearato, sorbitolo, metil-p-idrossibenzoato, etanolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno.

Ipparatiroidismo.

Rachitismo ed osteomalacia D resistente o D dipendente (pseudo deficitaria).

Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D.

Osteoporosi post menopausale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale per tutte le indicazioni.

Adulti: 1 mcg al giorno.

Bambini di peso superiore ai 20 Kg : 1 mcg al giorno.

Bambini di peso inferiore ai 20 Kg : 0,05 mcg/Kg al giorno.

1 ml di soluzione contiene 2 mcg di principio attivo.

Popolazione pediatrica

Per i bambini di peso inferiore ai 20 kg la posologia è di 0,05 mcg/kg/die. Per facilitare il calcolo del dosaggio in questi bambini si riporta qui di seguito una tabella esemplificativa dose/peso:

Peso del bambino	Dose	Numero di gocce
1 kg	0,050 mcg	1 gtt
1,5 kg	0,075 mcg	2 gtt
2 kg	0,100 mcg	2 gtt
2,5 kg	0,125 mcg	3 gtt
3 kg	0,150 mcg	4 gtt
3,5 kg	0,175 mcg	4 gtt
4 kg	0,200 mcg	5 gtt
4,5 kg	0,225 mcg	6 gtt
5 kg	0,250 mcg	6 gtt
5,5 kg	0,275 mcg	7 gtt
6 kg	0,300 mcg	8 gtt
6,5 kg	0,325 mcg	8 gtt
7 kg	0,350 mcg	9 gtt
7,5 kg	0,375 mcg	10 gtt
8 kg	0,400 mcg	10 gtt
8,5 kg	0,425 mcg	11 gtt
9 kg	0,450 mcg	11 gtt
9,5 kg	0,475 mcg	12 gtt
10 kg	0,500 mcg	13 gtt
11 kg	0,550 mcg	14 gtt
12 kg	0,600 mcg	15 gtt
13 kg	0,650 mcg	17 gtt
14 kg	0,700 mcg	18 gtt
15 kg	0,750 mcg	19 gtt
16 kg	0,800 mcg	21 gtt
17 kg	0,850 mcg	22 gtt
18 kg	0,900 mcg	23 gtt
19 kg	0,950 mcg	25 gtt
20 kg	1,000 mcg	26 gtt

Modo di somministrazione

Si consiglia, di non somministrare direttamente il prodotto ma di utilizzare un cucchiaino per dosare correttamente l'esatto numero di gocce da somministrare.

È importante regolare il dosaggio in accordo con le risposte biochimiche onde evitare l'instaurarsi di ipercalcemia. I parametri da valutare comprendono i tassi plasmatici di calcio, la fosfatasi alcalina, l'ormone paratiroideo, l'escrezione urinaria di calcio nonché esami istologici e radiografici.

Pazienti con grave disfunzione ossea (eccezion fatta per quelli con insufficienza renale) possono tollerare una posologia più elevata senza che compaia ipercalcemia.

In ogni caso, il mancato rapido aumento del calcio plasmatico in pazienti con osteomalacia, non implica la necessità di aumentare la posologia in quanto il calcio derivante da un aumentato assorbimento intestinale può essere incorporato nelle ossa demineralizzate.

In tal caso la maggior parte dei pazienti risponderanno ad una posologia di 1-3 mcg/die.

La posologia deve essere ridotta nelle alterazioni del sistema scheletrico quando vi sia una evidenza biochimica e radiografica di guarigione e nei pazienti

ipoparatiroidi quando si siano raggiunti livelli normali di calcio plasmatico. Le dosi di mantenimento sono generalmente comprese tra 0,25 e 1 mcg/die.

Osteodistrofia da insufficienza renale

La maggior parte dei pazienti con osteite fibrosa ed osteomalacia mostrano miglioramenti sintomatologici rapidi e miglioramenti biochimici, radiologici ed istologici gradualmente. In questi soggetti il solo effetto indesiderato è l'ipercalcemia che è più probabile quando vi è un miglioramento evidente del quadro osseo. Pazienti con livello di calcio plasmatico relativamente alto possono manifestare un iperparatiroidismo autonomo che spesso non risponde alla terapia con 1α OH D3: in questo caso può essere opportuno ricorrere ad altre terapie. Prima e durante il trattamento con 1α OH D3 è opportuno considerare la possibilità di usare sostanze che si leghino ai fosfati onde prevenire una iperfosfatemia che, soprattutto quando è associata ad ipocalcemia, aumenta il rischio di calcificazione metastatica. Poiché una ipercalcemia prolungata può aggravare la riduzione della funzionalità renale, è particolarmente importante tenere costantemente sotto controllo il tasso di calcio plasmatico nei pazienti con insufficienza renale cronica. Un'ipercalcemia precoce è più probabile in pazienti con iperparatiroidismo autonomo, con osteomalacia istologicamente "pura" dovuta, presumibilmente a deplezione di fosfati od intossicazione da alluminio e nei dializzati soggetti a forti perdite di calcio.

Ipoparatiroidismo

Al contrario di quanto avviene in risposta alla vitamina D, i bassi livelli di calcio plasmatico vengono riportati alla norma in tempi relativamente brevi. Con una posologia di 1α OH D3 più elevata (3-5 mcg) e con somministrazione di calcio possono essere corrette anche forme gravi di ipocalcemia (ad esempio dopo intervento chirurgico esteso sulla tiroide) e la relativa sintomatologia può essere eliminata più rapidamente. La normocalcemia può essere mantenuta con una posologia ridotta.

Osteomalacia e rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D

Sono caratterizzati da ipofosfatemia dovuta a difettoso riassorbimento tubulare renale o ad alterato assorbimento intestinale del fosforo. In tali casi alte dosi di vitamina D ed un ulteriore apporto di fosfati possono essere insufficienti, in quanto possono determinare ipocalcemia ed iperparatiroidismo. Il trattamento con 1α OH D3 migliora rapidamente la miopatia, se presente, aumenta la ritenzione del calcio e del fosforo e favorisce la riparazione delle lesioni ossee. In alcuni pazienti può essere necessario un trattamento supplementare a base di fosfati. Il rachitismo pseudo-deficitario (D dipendente) richiede alte dosi di vitamina D, probabilmente per un difetto ereditario della produzione di $1,25$ (OH) 2 D3. Invece le dosi terapeutiche di 1α OH D3 sono sufficienti per la remissione del rachitismo nutrizionale dovuto a carenza di vitamina D.

Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D

Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali possono essere risolti rapidamente con dosi "fisiologiche" di 1α OH D3. Alcune esperienze hanno mostrato che pazienti con osteomalacia da malassorbimento, che rispondevano soltanto ad alte dosi di vitamina D per via parenterale, ottengono buoni risultati con piccole dosi orali di 1α OH D3.

4.3. Controindicazioni

Il prodotto non deve essere somministrato durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.6) e nei soggetti con nota ipersensibilità individuale al principio

attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o in caso di ipercalcemia.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante tutto il periodo di trattamento sono necessarie determinazioni periodiche del livello di calcio plasmatico e degli altri parametri necessari.

I livelli del calcio e fosfato plasmatico devono essere misurati ogni settimana ed ogni mese, a seconda dei progressi del paziente. I livelli di PTH, fosfatasi alcalina e il prodotto calcio x fosfato devono essere monitorati come clinicamente indicato.

I controlli frequenti sono particolarmente necessari nel primo periodo di trattamento (specie quando il livello di calcio plasmatico è già relativamente alto) ed in seguito quando si verifica la guarigione a livello osseo.

Poiché potrebbe verificarsi ipercalcemia in pazienti trattati con Dediol, i pazienti devono essere informati circa i sintomi clinici connessi. Segni di ipercalcemia sono anoressia, stanchezza, nausea e vomito, stitichezza o diarrea, poliuria, sudorazione, mal di testa, polidipsia, ipertensione, sonnolenza e vertigini.

Un'ipercalcemia prolungata può aggravare l'arteriosclerosi, la sclerosi delle valvole cardiache

o nefrolitiasi e quindi deve essere evitata nei pazienti affetti da tali patologie in trattamento con Dediol.

In questi pazienti è stato anche osservato un deterioramento transitorio o permanente della funzione renale. Dediol deve essere usato con cautela anche nei pazienti con calcificazione del tessuto polmonare poiché questo può portare a malattie cardiache.

Nei pazienti con malattia ossea renale o funzione renale gravemente ridotta, contemporaneamente ad alfacalcidolo, può essere usato un legante il fosfato per evitare iperfosfatemia e una potenziale calcificazione metastatica.

Dediol deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie granulomatose quali sarcoidosi, dove la sensibilità alla vitamina D viene aumentato per una maggiore attività di idrossilazione.

L'uso concomitante di glicosidi della digitale, in presenza di ipercalcemia causata dalla somministrazione di vitamina D, aumenta il potenziale di aritmie cardiache.

Se si verifica ipercalcemia, la somministrazione di 1α OH D3 deve essere interrotta sino alla normalizzazione del calcio plasmatico (circa una settimana) e poi si può riprendere la terapia con posologia dimezzata.

In caso di ipercalcemia grave, si deve trattare i pazienti con un diuretico dell'ansa o con fluidi per e.v. e con corticosteroidi.

Il rischio di ipercalcemia è in relazione a vari fattori, come difetti di qualsiasi tipo di mineralizzazione, funzionalità renale, posologia usata di 1α OH D3. Per queste ragioni, l'ipercalcemia si verifica con maggiore probabilità nell'osteomalacia e più facilmente nell'insufficienza renale. L'ipercalcemia si verifica quando vi è una evidenza biochimica di guarigione delle lesioni ossee (per esempio una normalizzazione del livello plasmatico di fosfatasi alcalina) e non viene ridotta correttamente la posologia della 1α OH D3. Una prolungata ipercalcemia deve essere evitata soprattutto nei casi di insufficienza renale cronica.

DEDIOL capsule contiene olio di sesamo, che può raramente può causare gravi reazioni allergiche.

DEDIOL gocce contiene 14 vol % etanolo (alcool), ad es. fino a 340 mg per dose (corrispondente a 6 mcg di alfacalcidolo), equivalenti a 9 ml di birra, 4,5 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

DEDIOL gocce contiene sorbitolo: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

DEDIOL gocce contiene metile-p-idrossibenzoato: può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

DEDIOL gocce contiene glicerolpolietilenglicole ossistearato: può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I pazienti in trattamento con anticonvulsivanti (ad esempio barbiturici, fenitoina, carbamazepina o primidone) hanno effetti di induzione enzimatica con conseguente aumento del metabolismo di alfacalcidolo. I pazienti in trattamento con tali medicinali possono richiedere posologie più elevate di 1 α OH D3 per ottenere gli stessi effetti. L'Alfacalcidolo aumenta l'assorbimento del magnesio per cui, in corso di trattamento concomitante con antiacidi a base di magnesio può verificarsi il rischio di ipermagnesemia.

L'uso concomitante di diuretici tiazidici o preparati contenenti calcio possono aumentare il rischio di ipercalcemia. I livelli di calcio devono essere monitorati.

L'uso concomitante di altri contenenti preparati di vitamina D possono aumentare il rischio di ipercalcemia. L'utilizzo di più analoghi della vitamina D dovrebbe essere evitato.

Dediol può aumentare la concentrazione sierica di alluminio. I pazienti che assumono preparazioni contenenti alluminio (ad esempio idrossido di alluminio, sucralfato) devono essere monitorati per segni di tossicità legati all'alluminio.

La concomitante somministrazione orale di sequestranti degli acidi biliari, come la colestiramina può compromettere l'assorbimento orale di Dediol, che deve essere somministrato almeno 1 ora prima, o da 4 a 6 ore dopo il sequestrante degli acidi biliari per minimizzare il rischio di interazione.

4.6. Fertilità, gravidanza, e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di alfacalcidolo in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

Dediol non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario, poichè l'ipercalcemia durante la gravidanza può produrre malattie congenite nella prole. Cautela deve essere posta nel trattamento di donne in età fertile.

Allattamento

Alfacalcidolo è escreto nel latte umano. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con DEDIOL tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

I neonati allattati al seno da madri in trattamento con alfacalcidolo devono essere attentamente monitorati per la possibile comparsa di ipercalcemia.

Fertilità

Non esistono studi clinici sugli effetti di DEDIOL sulla fertilità.

Uno studio preclinico non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità nei ratti.

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

L'alfacalcidolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, il paziente deve essere informato del fatto che si possono verificare vertigini durante il trattamento e tenerne conto durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi ipercalcemia ed iperfosforemia con rischio di calcificazione metastatica a livello dei tessuti molli. Nei pazienti con ipoparatiroidismo e ipofosfatemia, resistente alla vitamina D, e senza insufficienza renale può determinarsi ipercalcemia e ipercalciuria.

Questo rischio può essere prevenuto sospendendo la somministrazione dell'alfacalcidolo quando la calciuria supera 6 mg/ kg/24 h.

La stima della frequenza degli effetti indesiderati si basa su dati provenienti da studi clinici.

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati sono varie reazioni cutanee come prurito e rash, ipercalcemia, dolori gastrointestinali / disagio e iperfosfatemia.

Gli effetti indesiderati sono elencati secondo MedDRA e la classificazione per organi e sistemi (SOC) dei singoli effetti indesiderati inizia con i più frequentemente segnalati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

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)

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetto Indesiderato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	Ipercalcemia iperfosfatemia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	cefalea
	Raro	vertigini
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore e fastidio addominale
	Non comune	Diarrea vomito costipazione nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea* *sono stati segnalati diversi tipi di esantema quali eritematoso, maculo-papulare e pustoloso Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Ipercalciuria
	Non comune	Nefrolitiasi/nefrocalcinosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Affaticamento/astenia/malessere Calcinosi

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati segnalati casi di danno renale (inclusa insufficienza renale acuta) e stato confusionale. Per questi

effetti indesiderati, sulla base dei dati disponibili, la frequenza non può essere definita.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato è simile tra adulti e bambini.

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

4.9. Sovradosaggio

Un consumo eccessivo di DEDIOL può portare allo sviluppo di ipercalcemia, tuttavia, tale effetto si inverte rapidamente con la sospensione del medicinale.

In casi gravi di ipercalcemia devono essere intraprese misure generali di supporto, come tenere il paziente ben idratato tramite infusione endovenosa di soluzione fisiologica (diuresi forzata), monitoraggio degli elettroliti, calcio, e indici di funzionalità renale, valutazione delle anomalie elettrocardiografiche, in particolare sul paziente in terapia con digitale. Più in particolare, deve essere preso in considerazione il trattamento con glucocorticoidi, diuretici dell'ansa, bisfosfonati, calcitonina ed eventualmente emodialisi con basso contenuto di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vitamina D e analoghi, codice ATC: A11CC03.

L'alfacalcidolo 1α OH D 3 è il primo precursore della sintesi del metabolita attivo della Vitamina D3.

Nell'organismo, la Vitamina D3 è normalmente trasformata in 25 (OH)D3, principalmente a livello epatico, quindi in 1α 25 (OH) 2D3 (metabolita attivo) della 1α idrossilasi renale.

L'alfacalcidolo, che ha già l'ossidrilico in posizione 1α , viene direttamente convertito in $1,25$ (OH) 2D3 anche nei casi in cui la 1α idrossilasi renale sia inattiva.

L'alfacalcidolo normalizza l'assorbimento intestinale del calcio e del fosforo, elevando sia la calcemia che la fosforemia. La sua azione si esplica anche qualora l'attività della 1α idrossilasi renale sia perturbata.

L'attività farmacodinamica si manifesta rapidamente e proporzionalmente alla dose.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'alfacalcidolo, dopo somministrazione orale, viene rapidamente e completamente assorbito. La conversione metabolica è totale in circa 12 ore. L'emivita plasmatica apparente dell' 1α 25 (OH) 2D3, proveniente dalla idrossilazione dell' 1α (OH) D3 è di circa 24 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazione unica, il valore della DL50 per os è di 510 mcg/Kg nel topo e di 550 mcg/kg nel ratto, mentre per la via endovenosa è di 310 mcg/Kg

nel topo. Nei trattamenti prolungati (180 giorni) per via orale, sia nel ratto che nel cane, l'alfacalcidolo risulta ben tollerato e solo con la somministrazione di dosi molto elevate e notevolmente più alte di quelle consigliate per uso umano si possono evidenziare fenomeni tossici legati alla ipercalcemia indotta dal prodotto. L'alfacalcidolo non interferisce sul normale sviluppo embrionale e fetale; solo con la somministrazione di dosi elevate è possibile evidenziare la comparsa di alterazioni di carattere scheletrico come regolarmente avviene con la somministrazione di derivati dalla Vitamina D3.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Capsule:

d,l α -tocoferolo - olio di sesamo

- *Composizione della capsula*

gelatina - glicerina - potassio sorbato - titanio biossido (E 171)

Gocce orali, soluzione:

gliceropolietilenglicole ossistearato - acido citrico - sodio citrato - sorbitolo - d,l α tocoferolo - metil-p-idrossibenzoato - etanolo - acqua purificata

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità dell'alfacalcidolo

6.3. Periodo di validità

La preparazione in capsule di Dediol, ha una validità di 2 anni.

La preparazione in gocce orali, soluzione di Dediol, ha una validità di 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Capsule di Dediol: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Gocce orali, soluzione di Dediol: conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'uso il flacone gocce deve essere conservato accuratamente chiuso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Dediol capsule molli

- 30 capsule da 0,25 mcg, in blister

Dediol 2 mcg/ml gocce orali, soluzione

- flacone gocce da 10 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S - Ballerup - Danimarca

Concessionario per la vendita:

LEO Pharma S.p.A., Via Amsterdam, 125 - Roma, 00144 - Italia

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dediol capsule molli

AIC n° 025487024

Dediol 2 mcg/ml gocce orali, soluzione

AIC n° 025487036

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dediol capsule molli

Data della prima autorizzazione: 20.12.1984

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

Dediol 2 mcg/ml gocce orali, soluzione

Data della prima autorizzazione: 20.12.1984/

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco