

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE :

**OSTIDIL D3 0,25 microgrammi capsule molli**

**OSTIDIL D3 1 microgrammo capsule molli**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

OSTIDIL-D3 0,25 MICROGRAMMI CAPSULE MOLLI

Ogni capsula contiene : Alfacalcidolo (1  $\alpha$ -Idrossi vitamina D<sub>3</sub>) microgrammi 0,25

OSTIDIL-D3 1 MICROGRAMMO CAPSULE MOLLI

Ogni capsula contiene : Alfacalcidolo (1  $\alpha$ -Idrossi vitamina D<sub>3</sub>) microgrammi 1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno. Ipoparatiroidismo. 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

Dosaggio iniziale suggerito per tutte le indicazioni.

Adulti e ragazzi sopra i 20 Kg di peso corporeo: 1 microgrammo al giorno.

Bambini sotto i 20 Kg di peso corporeo: 0,05 microgrammi /Kg /die.

Successivamente la dose può essere aggiustata secondo la risposta.

#### 4.3. Controindicazioni

Stati di ipercalcemia. Il prodotto non va somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

Ipersensibilità individuale verso la vitamina D o altri componenti del prodotto.

#### 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Poiché l'iperdosaggio di OSTIDIL-D3 può provocare ipercalcemia ed in certi casi ipercalciuria, 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. La caduta dei valori della fosfatasi alcalina anticipa in genere la comparsa dell'ipercalcemia e può quindi essere un sintomo premonitore di quest'ultima.

Qualora si instaurasse una ipercalcemia, il farmaco e l'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.

OSTIDIL-D3 va somministrato con cautela nei pazienti sotto trattamento con digitale, in quanto l'ipercalcemia può aggravare in tali pazienti un'aritmia cardiaca. Poiché OSTIDIL-D3 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).

Poiché l'Alfacalcidolo è il precursore del metabolita attivo della vitamina D<sub>3</sub>, la vitamina D, così come i suoi derivati, non vanno somministrati durante il trattamento con OSTIDIL-D3. 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 d'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 x P) non superi 70. L'esame radiografico delle regioni anatomiche, sede di possibili calcificazioni, può risultare utile per una diagnosi precoce.

Tenere fuori della portata dei bambini.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.

Il contemporaneo impiego di anticonvulsivanti con proprietà di induzione enzimatica (barbiturici, difenil-idantoina) può determinare una minor risposta all'Alfacalcidolo con necessità di incrementare il dosaggio.

Anche un eccessivo uso di preparati contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco. 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'Alfacalcidolo, è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente. I farmaci contenenti magnesio non debbono essere somministrati durante il trattamento con OSTIDIL-D3 onde evitare la comparsa di ipermagnesiemia. La colestiramina può ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e quindi anche del OSTIDIL- D3.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

Il prodotto non va somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Nessuna nota.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, il OSTIDIL-D3 è ben tollerato. In caso contrario, poiché il prodotto ha un'attività D-vitaminica possono comparire effetti collaterali che risultano analoghi a quelli dell'ipervitaminosi D, cioè una sindrome ipercalcemica, oppure manifestazioni tossiche da calcio (a seconda della gravità e durata dell'ipercalcemia). Queste manifestazioni sono di tipo sia acuto che cronico. Le prime includono 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 delle SGOT e SGPT, calcificazione 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 OSTIDIL-D3, comunque più rapidamente che non nel corso della terapia con vitamina D o suoi metaboliti.

#### 4.9. Sovradosaggio

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

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Vitamina : Alfacalcidolo, metabolita della Vitamina D.**

**Codice ATC: A11CC03**

L'1- $\alpha$  Idrossicolecalciferolo (1  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub>) è un prodotto ottenuto per sintesi, ed è nell'organismo prontamente convertito nel fegato a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, che rappresenta il metabolita attivo attraverso il quale la vitamina D esplica il suo effetto sull'omeostasi fosfocalcica. Nell'organismo il metabolismo della vitamina D è caratterizzato da una prima idrossilazione che avviene nel fegato con la formazione di 25 OH D<sub>3</sub>, e da una seconda idrossilazione renale che determina la formazione dell'1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. La somministrazione dell'1- $\alpha$  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- $\alpha$ -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 D<sub>3</sub> a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Il trattamento con 1  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> 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 OSTIDIL-D3 e dal

fatto che la conversione dell'1  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> è regolata con un meccanismo di feedback dal composto diidrossilato stesso.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'1  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> (OSTIDIL-D3) 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con estrema rapidità, viene eliminato sotto forma di 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con le feci. L'eliminazione avviene in parte anche per via urinaria sotto forma di un composto più polare dell'1  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub>.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

*Tossicità acuta:* DL<sub>50</sub>: nel topo, nel ratto e nel cane p.o. (maschi e femmine): 476-440 microgrammi/kg; 340-720 microgrammi/kg; >500 microgrammi/kg. DL<sub>50</sub>: nel topo e nel cane e.v.: 71-56 microgrammi/kg; >200 microgrammi/kg. *Tossicità subacuta:* In ratti Wistar sono state somministrate dosi comprese tra 0,5 e 50 microgrammi/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  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> (OSTIDIL-D3) 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 acuta:* L'1  $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> (OSTIDIL-D3) è stato somministrato ai ratti per 6 mesi a dosaggi compresi tra 0,02 e 2,5 microgrammi/kg al giorno. Alterazioni istologiche sono state rinvenute a livello del rene, del cuore, e dell'aorta, dei testicoli, del timo e della mucosa intestinale. Gli effetti principali sono risultati dipendenti dalla ipercalcemia. La somministrazione orale quotidiana di 0,02 microgrammi/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. Lista degli eccipienti

OSTIDIL-D3 0,25 microgrammi capsule molli: Covi-ox T70 (E306), Olio di cocco frazionato, Gelatina, Glicerolo, Acqua depurata, Titanio biossido (E171), Ferro ossido (E172)

OSTIDIL-D3 1 microgrammo capsule molli: Covi-ox T70 (E306), Olio di cocco frazionato, Gelatina, Glicerolo, Acqua depurata, Titanio biossido (E171), Ferro ossido (E172)

### 6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

### 6.3. Validità

A confezionamento integro: OSTIDIL-D3 0,25 microgrammi capsule molli e OSTIDIL-D3 1 microgrammo capsule molli: 24 mesi.

### 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce, dall'umidità e da fonti di calore.

### 6.5. Natura e capacità del contenitore

Confezioni:

OSTIDIL-D3 0,25 microgrammi capsule molli: scatola da 30 capsule

OSTIDIL-D3 1 microgrammo capsule molli: scatola da 30 capsule

### 6.6. Istruzioni per l'uso

Nessuna in particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP srl – Via Beniamino Segre n 59 – 00134 Roma

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OSTIDIL-D3 0,25 microgrammi capsule molli : A.I.C. n° 032936015

OSTIDIL-D3 1 microgrammo capsule molli : A.I.C. n. 032936027

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE**

28.01.2000

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

08/07/2009

Agenzia Italiana del Farmaco