

GENIAD deve essere usato con cautela nei lattanti, i quali possono avere un aumento della sensibilità ai suoi effetti, e in pazienti con compromissione renale o calcoli, o malattia cardiaca, che sono a maggior rischio di danno d'organo se dovesse manifestarsi ipercalcemia.

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 ($\text{Ca} \times \text{P}$) non superi 70. L'esame radiografico delle regioni anatomiche, sede di possibili calcificazioni, può risultare utile per una diagnosi precoce.

Poiché l'iperdosaggio di 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, 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-calcidolo, le concentrazioni plasmatiche di fosfato devono essere controllate, per ridurre il rischio di calcificazioni ectopiche. Poiché il GENIAD 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).

La caduta dei valori della fosfatasi alcalina anticipa in genere la comparsa dell'ipercalcemia e può essere un sintomo premonitore di quest'ultima.

Se si verifica ipercalcemia, la somministrazione di alfacalcidolo deve essere interrotta fino 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 ipercalciuria è in relazione a vari fattori, come difetti di qualsiasi tipo di mineralizzazione, funzionalità renale, posologia usata di alfacalcidolo.

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 di alfacalcidolo. Una prolungata ipercalcemia deve essere evitata soprattutto nei casi di insufficienza renale cronica.

Osteodistrofia da insufficienza renale

La maggior parte dei pazienti con osteite fibrosa ed osteomalacia mostrano miglioramenti sintomatologici rapidi e miglioramenti biochimici, radiologici e 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 alfacalcidolo; in questo caso può essere opportuno ricorrere ad altre terapie. Prima e durante il trattamento con alfacalcidolo è opportuno considerare la possibilità di usare sostanze che si leghino ai fosfati onde prevenire una iperfosfatemia che, soprattutto quando è associata a 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. Una ipercalcemia precoce è più probabile in pazienti con iperparatiroidismo autonomo, con osteomalacia istologicamente “pura” dovuta presumibilmente a deplezione di fosfati o intossicazione di 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 alfacalcidolo più elevata (3-5 microgrammi) 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 ipofosfemico resistente alla vitamina D

Sono caratterizzati da ipofosfemia 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 alfacalcidolo 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 1,25 (OH) 2D3. Invece le dosi terapeutiche di alfacalcidolo 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 alfacalcidolo.

Alcune esperienze hanno mostrato che i 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 alfacalcidolo.

Precauzioni d'uso

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

I livelli di calcio plasmatico devono essere misurati ogni settimana ed ogni mese a seconda dei progressi del paziente.

I controlli frequenti sono particolarmente necessari nel primo periodo di trattamento (specie quanto il livello di calcio plasmatico è già relativamente alto) ed in seguito quando si verifica la guarigione a livello osseo. Un monitoraggio simile è raccomandato ai lattanti che sono allattati al seno da madri che ricevevano dosi farmacologiche di 1-alfa-calcidolo.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONI.

Vitamina D o suoi analoghi

Dosi farmacologiche di vitamina D o dei suoi analoghi non devono essere somministrate durante il trattamento con 1-alfa-calcidolo 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-calcidolo devono essere attentamente monitorati

Acido acetilsalicilico

I pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico possono richiedere posologie più elevate di alfacalcidolo per ottenere gli stessi effetti.

Anti epilettici

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

Colestiramina, colestipolo, sucralfato, antiacidi a base di alluminio

L'assorbimento di 1-alfa-calcidolo 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-calcidolo, 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-calcidolo. 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. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

Il prodotto non deve essere somministrato durante la gravidanza. In corso di allattamento il farmaco può essere somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

GENIAD non altera 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

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 ipercalcemia.

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

*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, ipertensione, aritmie cardiache e raramente psicosi. Poiché il tempo di emivita dell'alfa-calcidolo è breve, la normalizzazione di una eventuale ipercalcemia avviene in pochi giorni dalla sospensione del trattamento con GENIAD, 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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo 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.

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 sovradosaggio, dopo aver temporaneamente sospeso il farmaco, si possono somministrare diuretici assieme a liquidi per via intravenosa o corticosteroidi.

Popolazione pediatrica

Lattanti e bambini sono generalmente più suscettibili al suo effetto tossico. Se si manifesta tossicità la vitamina deve essere sospesa

5.- PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina e coenzima vitamina D

Codice ATC: A11CC03

L'alfacalcidolo, 1 alfa(OH)D₃, 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 1 alfa 25 (OH) 2D₃ (metabolita attivo) della 1 alfa idrossilasi renale.

L'alfacalcidolo, che ha già l'ossidrile in posizione 1 alfa, viene direttamente convertito in 1,25 (OH) 2D₃ anche nei casi in cui la 1 alfa 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 1 alfa 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'1 alfa 25 (OH)2D₃, proveniente dalla idrossilazione dell'alfacalcidolo è di circa 24 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

Nei trattamenti prolungati (180 gg) 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.

6.0. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Gocce orali soluzione (1 ml soluzione/2 microgrammi p.a.)

d,1 alfa tocoferolo, olio di arachidi

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità dell'alfacalcidolo

6.3. Validità

2 anni

6.4. precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'apertura il flacone gocce, accuratamente richiuso, può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per un massimo di 10 giorni.

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

GENIAD 2 microgrammi/1 ml gocce orali, soluzione. Flacone da 10 ml

6.6. zPrecauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

S.F. GROUP S.r.l. - Via Beniamino Segre 59 - 00134 Roma

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

10 ml gocce orali, soluzione (1 ml soluzione/2 microgrammi) A.I.C. n. 03411033

9.- DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

6 Aprile 2001

10.- DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del.....

Agenzia Italiana del Farmaco