

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

VIDENKA 0,15 mg/ ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

1 ml di soluzione contiene calcifediolo 0,15 mg.

30 gocce corrispondono ad 1 ml. 1 goccia contiene: 5 µg di calcifediolo

Eccipienti con effetti noti:

1 ml di soluzione contiene glicole propilenico circa 1038 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

Soluzione limpida, incolore, viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VIDENKA è indicato negli adulti per il trattamento:

- dell'osteomalacia nutrizionale (da carenza o malassorbimento), osteomalacia da anticonvulsivanti;
- dell'osteoporosi con componente osteomalacica, e dell'osteoporosi post-menopausale;
- dell'osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata;
- dell'ipocalcemia da affezioni epatiche;
- dell'ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio;
- della spasmofilia da carenza di vitamina D.

VIDENKA è indicato nei bambini per il trattamento:

- dell'ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo;
- dell'ipocalcemia da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti;
- del rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente;
- dell'osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione adulta

Sotto controllo della calciuria e della calcemia, secondo le precauzioni successivamente indicate:

- osteomalacia da carenza o malassorbimento o da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteoporosi post-menopausale, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio o ipocalcemia da affezioni epatiche: 10-25 gocce e più al giorno;
- spasmofilia: 10 gocce al giorno (ridurre eventualmente secondo la calciuria a 3 gocce al giorno, o a 10 gocce alla settimana) in cicli terapeutici di 2-3 mesi, da ripetere al bisogno (Klotz); oppure 30 gocce al giorno, con aggiunta di fosfato (1 g al mattino) e di magnesio (200 mg la sera) per 6 settimane, da ripetere da 3 a 4 volte all'anno (Hioco). Per la spasmofilia, in assenza di risposta terapeutica, non si faranno più di due cicli terapeutici; allo stato attuale delle conoscenze la durata totale del trattamento non dovrebbe superare i 2 anni.

Popolazione pediatrica

Sotto il controllo della calciuria e della calcemia, secondo le precauzioni successivamente indicate:

- ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo: 1 o 2 gocce al giorno per 5 giorni, in associazione con una calcioterapia;
- rachitismo carenziale con ipocalcemia: 4-10 gocce al giorno, a seconda dei segni clinici e biologici, in associazione con una calcioterapia;
- rachitismo vitamino-resistente: 30-60 gocce al giorno, a livelli progressivi in funzione dei risultati biologici (calcemia, calciuria, fosforemia) e clinici;
- osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata: 4-15 gocce e più al giorno;
- ipocalcemia da corticoterapia, da ipoparatiroidismo e da anticonvulsivanti: 5-20 gocce al giorno.

Metodo di somministrazione

Per ottenere un dosaggio esatto delle gocce, si tenga il flacone capovolto verticalmente sopra ad un bicchiere. Va assunto in un poco d'acqua, di latte o di succo di frutta. Oltre le 20 gocce, frazionare la posologia giornaliera in due o tre assunzioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla vitamina D o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne in periodo di allattamento.

Ipercalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per la vitamina D, la somministrazione di VIDENKA richiede un controllo ripetuto della calciuria e della calcemia al fine di evitare il rischio di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2).

Qualsiasi calcemia pari a 105 mg/l deve fare interrompere il trattamento almeno per tre settimane; se la calciuria ammonta a più di 350 mg/die, occorre consigliare di bere molto (nell'adulto 2 litri d'acqua non calcarea al giorno); se supera i 500 mg/die, sarà prudente anche interrompere il trattamento per lo meno momentaneamente.

Sul piano medico generale è richiesta cautela per l'uso di VIDENKA in pazienti affetti da malattie granulomatose (quali sarcoidosi ed infezioni da *Mycobacterium*) o in terapia con diuretici tiazidici, (soprattutto nei soggetti a rischio come gli anziani e le persone con funzione renale compromessa o iperparatiroidismo) dove esiste il rischio di possibile ipercalcemia. In tali casi è utile il monitoraggio del 25(OH)D dopo l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti obesi o in terapia con sequestranti degli acidi biliari, inibitori delle lipasi, sono a rischio di ipovitaminosi D, poiché, con meccanismi diversi, in queste condizioni esiste una possibilità di riduzione dei livelli circolanti di vitamina D ematica. In questi casi va valutata l'opportunità di un aggiustamento della posologia dopo attenta verifica dei livelli di 25(OH)D (vedere paragrafo 4.5).

Nel trattamento delle osteodistrofie renali con VIDENKA, è opportuno sorvegliare la clearance della creatinina e non fare salire la calcemia oltre 95 mg per litro.

VIDENKA sarà usato con prudenza:

- nei soggetti immobilizzati, evitando la somministrazione di dosi forti;
- in condizioni di ipercalcemia o con precedenti di litiasi calcica, se necessario riducendo la dose;
- quando associato ad altri preparati contenenti vitamina D o derivati, adeguando la dose per ridurre il rischio di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.5 e 4.9).

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

Popolazione pediatrica

Nel bambino, la calciuria normale è inferiore a 5 mg/kg/die.

TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

Importanti informazioni su eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene circa 1038 mg di propilene glicole per ml (30 gocce) equivalente a circa 35 mg di glicole propilenico per goccia.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando si associa a preparati contenenti vitamina D o derivati, la dose di VIDENKA deve essere opportunamente calcolata (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che interagiscono con il calcifediolo riducendone l'assorbimento

Sequestranti degli acidi biliari (colestipolo, colestiramina): poiché possono legarsi alla componente lipofila della vitamina D.

Inibitori delle lipasi: poiché bloccano l'assorbimento dei grassi alimentari.

Farmaci che interagiscono con il calcifediolo aumentando la probabilità di ipercalcemia

Diuretici tiazidici: l'uso concomitante con supplementi di vitamina D può esacerbare l'ipercalcemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi condotti sulla somministrazione di vitamina D durante la gravidanza suggeriscono che l'assunzione di vitamina D durante la gravidanza è associata con un aumento dello sviluppo mentale e psicomotorio del neonato e ad un minor rischio di fratture ossee nell'infanzia e nell'età adulta. Tuttavia, tale effetto non è stato ampiamente studiato. Durante la gravidanza non prescrivere dosi elevate.

Allattamento

L'uso del medicinale è controindicato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti su animali, hanno dimostrato un ruolo anti-infiammatorio della vitamina D in molti tessuti, anche nella placenta.

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

VIDENKA non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In corso di terapia con calcifediolo, possono manifestarsi alcuni tra i seguenti effetti indesiderati come evidenziato anche dall'esperienza post-marketing.

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal dosaggio e dalla durata del trattamento; quelli di seguito riportati includono gli effetti indesiderati dovuti ad un uso a breve e a lungo termine di VIDENKA.

Gli effetti indesiderati sono elencati, nella tabella sotto riportata, secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi (utilizzando la terminologia MedDRA) e secondo la seguente frequenza:

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	
Molto raro	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Vertigine, debolezza muscolare, disturbo sensoriale, ipotonia, iporesponsivo agli stimoli.
Patologie cardiache	
Raro	Sincope
Patologie vascolari	
Raro	Calcificazione vascolare
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Vomito, diarrea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Raro	Ipercalcemia, iperfosfatemia, sete, appetito ridotto, ipermagnesemia, disidratazione, alcalosi metabolica, ipervitaminosi D.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro	Prurito, eritema, dermatite esfoliativa
Patologie renali e urinarie	
Raro	Ipercalciuria
Molto raro	Poliuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi, azotemia, calcolo uretrale, idronefrosi.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto raro	Malessere, calcinosi, astenia, piressia, alterazioni dell'andatura, brividi.
Esami diagnostici	
Raro	Calo ponderale

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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare ipercalcemia, ipercalciuria ed iperfosfatemia che causano calcificazione dei tessuti molli, dei reni, dei vasi sanguigni e aumentano il rischio di calcoli renali.

Livelli di 25-idrossivitamina D superiori a 200 ng/mL sono da considerarsi come indicatori di una intossicazione da Vit. D.

I segni e sintomi clinici derivano dall'ipercalcemia e dalla conseguente disidratazione.

I primi sintomi sono: debolezza, nausea, vomito, secchezza delle fauci, stitichezza, dolori muscolari.

I sintomi che si verificano in seguito sono: poliuria, polidipsia, anoressia, perdita di peso, congiuntivite, prurito, ipertermia, livelli elevati di azotemia, calcificazioni dei tessuti.

I segni di disidratazione sono costituiti da: congiuntivite, aumento della sete, costipazione, insufficienza renale ed iporiflessia.

Trattamento:

La correzione della disidratazione è essenziale per ripristinare la funzione renale.

La sospensione della terapia deve essere continuata fino al raggiungimento dei valori normali di calcemia, generalmente entro 2-4 settimane.

Il trattamento della ipercalcemia può comportare la rimozione di fonti di calcio nella dieta, la somministrazione di calcitonina, corticosteroidi, bifosfonati e l'induzione della diuresi forzata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vitamina D e analoghi

Codice ATC: A11CC06

Il calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo, attualmente ottenuto per sintesi, è il primo metabolita della vitamina D3 risultante, allo stato naturale, dall'idrossilazione sul carbonio 25 subita dalla vitamina D3 nel fegato, sotto l'influenza di una 25-idrossilasi microsomiale. Il calcifediolo è pertanto la forma circolante della vitamina D. La somministrazione del calcifediolo cortocircuita la fase epatica del metabolismo della vitamina D e porta pertanto direttamente nell'organismo questo primo metabolita.

Da questo consegue un'azione:

- più rapida: il tempo di latenza necessario per la 25-idrossilazione, valutato mediamente in 8 ore, è qui soppresso;
- più potente: aggirando il controllo a ritroso della 25-idrossilazione epatica, si possono ottenere dei tassi circolanti di calcifediolo molto più elevati che non mediante la somministrazione della vitamina D;
- più sicura: quando la 25-idrossilazione rischia di essere rallentata, durante un'affezione epatica, o disturbata, per esempio dagli anticonvulsivanti, vi si sostituisce il 25-OH-D3;
- probabilmente qualitativamente diversa da quella degli altri metaboliti e di conseguenza della vitamina D stessa.

Ne consegue che nei neonati e nei lattanti ipocalcemicici il calcifediolo consente di ottenere una risalita precoce della calcemia, con inizio tra la 6a e la 9a ora, mentre, dopo assunzione di vitamina D, la correzione dell'ipocalcemia non avviene se non dopo un periodo di 24-48 ore.

Questa azione ipercalcemizzante del calcifediolo si manifesta subito, senza la fase iniziale di ipocalcemia paradossale provocata dalla vitamina D tra la 6a e la 12a ora e che può eventualmente scatenare una tetania.

In caso di osteodistrofia renale, il calcifediolo, meglio della vitamina D, diminuisce l'iperparatiroidismo, agisce (in modo variabile) sul riassorbimento osteoclastico; stimola, per lo meno temporaneamente, l'attività osteoblastica, mentre nel contempo aumenta la fosfatemia alcalina, migliora molto sensibilmente la mineralizzazione del tessuto osteoide.

Nell'osteomalacia il calcifediolo diminuisce in modo significativo il volume e la superficie osteoide ed aumenta notevolmente il fronte di calcificazione, normalizza i parametri biologici (calcemia, fosforemia, attività della fosfatasi alcalina del siero) meglio della vitamina D, il che si traduce in clinica in una efficacia notevole.

VIDENKA si comporta pertanto come un ormone essenziale per la mineralizzazione dello scheletro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione per os di 25-OH-D3 alla dose di 5 µg/kg e di 10 µg/kg nell'uomo induce un picco sierico alla 4a ora con valori rispettivamente di 90 e di 150 ng/ml. L'emivita plasmatica è dell'ordine di 18-21 giorni e lo stoccaggio nei grassi è molto meno importante di quello della vitamina D in virtù, verosimilmente, della sua minore liposolubilità. La 25-idrossilazione della vitamina D è autoregolata, in quanto il tasso intraepatico del 25-OH-D3 interviene per frenare l'attività della 25-idrossilasi in limiti

tuttavia abbastanza vasti. Infine, il calcifediolo subisce nel rene una seconda idrossilazione che dà origine all'1,25-diidrossicolecalciferolo. Tuttavia, contrariamente allo schema precedente, lavori recenti sembrano dimostrare che il 25-OH-D3 non è soltanto un metabolita intermedio precursore del solo 1,25(OH)2D3, ma potrebbe agire direttamente sul rene, sulle ossa ed indubbiamente sull'intestino; potrebbe inoltre essere il precursore di altri metaboliti attivi.

Il calcifediolo viene secreto prevalentemente nella bile e nelle feci. Tuttavia, una piccola quota della dose somministrata può essere riscontrata nelle urine.

5.3 Data preclinici di sicurezza

I dati tossicologici dimostrano una DL₅₀ di 51 mg/kg nel ratto per *os* e l'assenza di tossicità per somministrazione prolungata nell'animale a dosi notevolmente superiori a quelle massime consigliate in terapia.

L'assunzione di vitamina D ad alti dosaggi in varie specie animali provoca nefropatie (in particolare si rileva danno renale, nefrocalcinosi, ipercalcemia, lesioni proliferative della midollare surrenale in ratti e pulcini) e calcificazioni nei tessuti molli e nel sistema cardiovascolare (prevalentemente a livello delle arterie).

L'ipervitaminosi si manifesta insieme a ipercalcemia ed iperfosfatemia.

Nei cani di taglia grande a cui è stata somministrata vitamina D3 in quantità 135 volte superiori la dose raccomandata sono stati osservati disturbi dell'ossificazione endocondrale ed un diminuito rimodellamento scheletrico. L'ipervitaminosi D è stata osservata nel topo, e può inoltre, causare invecchiamento prematuro.

Non sono stati evidenziati potenziali effetti genotossici e cancerogeni del calcifediolo. Al contrario, l'uso di integratori contenenti vitamina D si è dimostrato avere effetti antiproliferativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura del flacone di VIDENKA 0.15 mg/ml gocce orali, soluzione il medicinale deve essere utilizzato entro 23 mesi; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro, munito di contagocce in plastica incolore, con capsula di chiusura in polietilene bianca a prova di bambino.

Flacone contenente 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

Il medicinale non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in accordo alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l., Via del Mare, 36 – 00071 Pomezia (RM), Italia

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

AIC n. 048177012 - "0.15 mg/ml gocce orali, soluzione" flacone in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/02/2023

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

Agenzia Italiana del Farmaco