

Ipersensibilità individuale accertata verso alfacalcidolo, vitamina D (colecalfiferolo, ergo calciferolo), o altri metaboliti della vitamina D (calcitriolo, calciferolo, calcipotriolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Stati di ipercalcemia

Tossicità da vitamina D/ipervitaminosi accertata

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

1-alfa-idrossicolecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con ipercalcemia. 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 (Ca x 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 ALPHA 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, 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 ALPHA 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).

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; tuttavia, i suoi effetti sono rapidamente reversibili dopo sospensione del trattamento.

Le gocce contengono metile para-idrossibenzoato che può provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

Le capsule e le gocce contengono sorbitolo: pertanto, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Il medicinale, infine, contiene piccole quantità di etanolo (alcool), inferiori a 100 mg per dose.

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.

Warfarin

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.

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.

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

Non ci sono evidenze sufficienti sulla sicurezza dell'utilizzo dell'alfacalcidolo durante la gravidanza, sebbene sia stato ampiamente usato senza effetti avversi apparenti.

L'alfacalcidolo deve essere utilizzato in gravidanza solo se non sono disponibili trattamenti alternativi, dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Livelli aumentati di calcitriolo si possono ritrovare nel latte materno di donne in trattamento con alfacalcidolo. Questo potrebbe influenzare il metabolismo del calcio nei bambini allattati al seno (vedere 4.4). L'alfacalcidolo deve essere utilizzato durante l'allattamento solo se non sono disponibili trattamenti alternativi, dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

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

Alle dosi terapeutiche, questo prodotto non compromette tali capacità.

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*, ipercalciuria

Raro: Iperfosfatemia

*Effetti associati all'ipercalcemia includono ipercalciuria, 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 ALPHA D3, 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.

La tolleranza interindividuale 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D ed analoghi, 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 ALPHA D3 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 (ALPHA 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)₂D₃ con estrema rapidità;
- viene eliminato sotto forma 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 microgrammi/kg; 340-720 microgrammi/kg; >500 microgrammi/kg. DL₅₀ 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-alfa-(OH)D₃ (ALPHA 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 cronica

1-alfa-OHD₃ (ALPHA 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, 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 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 Elenco degli eccipienti

Capsule molli 0,25 microgrammi

Etanolo anidro, 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 1 microgrammi

Etanolo anidro, 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 orali, soluzione

Olio di ricino idrogenato polioossilato, acido citrico anidro, sodio citrato biidrato, d,l-alfa-tocoferolo, metile p-idrossibenzoato, etanolo, sorbitolo soluzione 70% non cristallizzabile, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Capsule molli: 3 anni
Gocce orali, soluzione: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per le capsule

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le gocce

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C, nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

ALPHA D3 1,0 microgrammi capsule molli: scatola da 30 capsule

ALPHA D3 0,25 microgrammi capsule molli: scatola da 30 capsule

Blister alluminio/alluminio termosaldante

ALPHA D3 2 microgrammi/ml gocce orali, soluzione: flacone da 10 ml in vetro con contagocce

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

THERAMEX IRELAND LIMITED,
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE, PARK LANE, SPENCER DOCK, DUBLINO 1, D01 YE64,
IRLANDA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALPHA D3 0,25 microgrammi capsule molli – 30 capsule AIC n.: 029008012

ALPHA D3 1 microgrammi capsule molli – 30 capsule AIC n.: 029008024

ALPHA D3 2 microgrammi/ml gocce orali, soluzione – flacone 10 ml AIC n.: 029008036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Giugno 1998

Data del rinnovo più recente: 08 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01 Agosto 2013