

DIFIX 0,25 microgrammi capsule molli

DIFIX 0,50 microgrammi capsule molli

calcitriolo

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA:

Vitamina D attiva.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi.

Ipparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico.

Pseudoipparatiroidismo.

Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente.

Rachitismo familiare vitamina D pseudo-dipendente.

Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro simili, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali, per le quali il trattamento con DIFIX non è indicato.

CONTROINDICAZIONI

DIFIX é controindicato:

- in pazienti con ipersensibilit  a calcitriolo (o a farmaci della stessa classe) e ad uno qualsiasi degli eccipienti
- in tutti i disturbi associati ad ipercalcemia
- se vi   evidenza di tossicit  dovuta alla vitamina D

PRECAUZIONI PER L'USO

Esiste una stretta relazione tra il trattamento con calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia.

Possono scatenare l'ipercalcemia un brusco rialzo dell'assunzione di calcio risultante da cambiamenti nella dieta (ad es. aumentato consumo di latticini) o l'assunzione incontrollata di preparazioni a base di calcio.

Si deve raccomandare ai pazienti ed alle loro famiglie l'obbligatoriet  ad una stretta adesione alla dieta prescritta ed   necessario istruirli su come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia.

Non appena i livelli di calcio sierico salgono a 1mg/100 ml (250 mol/l) oltre la concentrazione normale(9-11mg/100ml, o 2250-2750 mol/l), o la creatinina sierica aumenta a >120 mol/l, il trattamento con DIFIX deve

essere interrotto immediatamente sino a ristabilire normali concentrazioni di calcio (vedi sezione Posologia e modo di somministrazione).

Sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia i pazienti immobilizzati, come ad esempio quelli che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico.

Calcitriolo eleva i livelli sierici di fosfato inorganico.

Mentre questo é auspicabile in pazienti con ipofosfatemia, si richiede invece cautela in pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di calcificazione ectopica.

In questi casi, il livello di fosfato nel plasma deve essere mantenuto ad una concentrazione normale (2-5mg/100ml o 0.65-1.62mmol/l) tramite somministrazione orale di appropriati agenti leganti il fosfato ed una dieta a basso contenuto di fosfato.

Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia ($Ca \times P$) non deve superare i 70 mg^2/dl^2 .

Devono continuare la loro terapia orale di fosfato i pazienti con rachitismo da resistenza a vitamina D (ipofosfatemia familiare) che vengono trattati con DIFIX.

Tuttavia è necessario tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato, visto che questo effetto può modificarne il bisogno supplementare.

Poiché il calcitriolo é il metabolita disponibile piú efficace della vitamina D, non si deve prescrivere nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con DIFIX, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitata.

Se il paziente passa da una terapia con ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, potrebbero essere necessari molti mesi prima che la concentrazione ematica di ergocalciferolo ritorni ai valori base (vedere sezione Sovradosaggio).

I pazienti con una funzione renale normale che assumono DIFIX devono evitare la disidratazione.

Si deve sempre mantenere un'adeguata assunzione di liquidi.

In pazienti con una funzione renale normale, ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento di creatinina sierica.

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

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale e' indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con DIFIX.

La sicurezza e l'efficacia di DIFIX nel bambino al di sotto dei 3 anni di età non sono ancora state stabilite, pertanto l'uso e' da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

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

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

INTERAZIONI

“Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica”.

Dal momento che il calcitriolo é il metabolita disponibile piú efficace della vitamina D, non si deve prescrivere nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con calcitriolo, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitata. Se il paziente passa da una terapia con ergocalciferolo (vitamina D2) a calcitriolo, potrebbero essere necessari molti mesi prima che la concentrazione ematica di ergocalciferolo ritorni a valori base.

Devono essere evitati dosi farmacologiche di vitamina D e suoi derivati durante il trattamento con DIFIX per evitare possibili effetti addizionali e ipercalcemia.

Si devono seguire rigorosamente le istruzioni sul regime dietetico prescritto, con particolare riguardo a supplementi di calcio, ed è da evitarsi l'assunzione incontrollata di preparazioni addizionali contenenti calcio.

Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. Il dosaggio di calcitriolo deve essere determinato accuratamente in pazienti che sono sotto terapia con digitale dal momento che l'ipercalcemia in tali pazienti può provocare aritmie cardiache (vedi paragrafo precauzioni d'uso).

Esiste una relazione di antagonismo funzionale tra analoghi di vitamina D, che promuovono l'assorbimento di calcio, e i corticosteroidi, che al contrario l'inibiscono.

Farmaci contenenti magnesio (come ad es. gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e non devono perciò essere assunti durante terapia con DIFIX da pazienti sotto dialisi renale cronica.

Poiché DIFIX ha anche effetto sul trasporto di fosfato nell'intestino, reni ed ossa, il dosaggio di agenti leganti il fosfato deve essere aggiustato a seconda della concentrazione sierica di fosfato (valori normali: 2-5 mg/100ml, o 0.65-1.62 mmol/l).

I pazienti con rachitismo dovuti a resistenza a vitamina D (ipofosfatemia familiare) devono continuare la loro terapia orale di fosfato. Tuttavia è necessario tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato, visto che questo effetto può modificarne il bisogno supplementare.

La somministrazione di induttori enzimatici come la fenitoina o il fenobarbital possono condurre ad un aumentato metabolismo e quindi a ridotti livelli serici di calcitriolo. Perciò, possono essere necessarie alte dosi di calcitriolo se questi farmaci vengono somministrati in concomitanza.

Le sostanze che sequestrano gli acidi biliari, inclusa la colestiramina e sevelamer possono ridurre l'assorbimento intestinale di vitamine grasso-solubili alterando così l'assorbimento intestinale di calcitriolo.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza, allattamento e fertilità

"Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale".

Gravidanza

Si è verificata una stenosi supravulvare aortica in feti di conigli con dosi quasi letali di vitamina D somministrata alle coniglie gravide. Non c'è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogenica negli umani anche a dosi molto alte. DIFIX deve essere usato in gravidanza soltanto se i benefici superano il rischio potenziale per il feto. Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato, nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Allattamento

Si può ipotizzare che il calcitriolo esogeno passi nel latte materno. Considerando la possibilità di ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse di DIFIX nei lattanti, le madri possono allattare mentre assumono DIFIX a condizione che i livelli di calcio sierico della madre e del neonato vengano monitorati.

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

Sulla base del profilo farmacodinamico degli eventi avversi riportati, si presume che questo prodotto sia sicuro o che sia improbabile un suo effetto avverso sull'uso di macchine e sulla capacità di guidare.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le capsule di DIFIX contengono sorbitolo. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

La dose giornaliera ottimale di DIFIX va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.

Osteodistrofia renale: l'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata di DIFIX è di 0,25 mcg al giorno; nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 mcg ogni 2 giorni. Se dopo 2-4 settimane non si osservano miglioramenti del quadro clinico e dei parametri biochimici, la dose di DIFIX va aumentata di 0,25 mcg al giorno ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo la calcemia va controllata almeno due volte la settimana e, se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di DIFIX e quella addizionale di calcio vanno immediatamente sospese sinché la calcemia rientra in limiti normali.

La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 mcg rispetto alla precedente.

La dose giornaliera ottimale di DIFIX, da stabilire secondo le modalità prima indicate, è nella maggior parte dei pazienti compresa tra 0,5 mcg e 1 mcg. Posologie più elevate possono rendersi necessarie in caso di contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Ipoparatiroidismo e rachitismo: la dose raccomandata di DIFIX è di 0,25 mcg al giorno, da somministrarsi al mattino. Nel caso non si noti miglioramento nei parametri clinici e biochimici, la dose può essere aumentata, ogni 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia va determinata almeno 2 volte la settimana.

Nei pazienti con ipoparatiroidismo, si può osservare talvolta una sindrome da malassorbimento; in questi casi possono occorrere dosi più elevate di DIFIX.

Osteoporosi post-menopausale: si consiglia di iniziare con la somministrazione di 0,5 mcg due volte al giorno e, se i livelli calcemici non presentano variazioni significative, continuare con questo dosaggio.

A differenza dell'osteodistrofia renale, è assolutamente da evitare un apporto supplementare di calcio.

Durante il primo mese di terapia, la calcemia va controllata almeno una volta alla settimana. In caso di ipercalcemia (>11,5 mg/100 ml), la somministrazione di DIFIX va sospesa sino al ripristino della normocalcemia.

A giudizio del medico è possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

Informazioni di carattere generale: stabilita la posologia ottimale, è sufficiente un controllo della calcemia una volta al mese.

Nel caso in cui il livello sierico del calcio superi di 1 mg per 100 ml i valori normali (mg 9-11/100 ml) la dose di DIFIX va ridotta considerevolmente o il trattamento va interrotto fino a quando si sia ristabilita la normale calcemia.

Per favorire la rapida normalizzazione dei valori del calcio sierico si può anche cessare la somministrazione supplementare di calcio prevista nel trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo. Deve pur essere limitato il quantitativo di calcio introdotto con la dieta.

Nel periodo di ipercalcemia, è necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli serici del calcio e del fosforo. Ripristinati i valori normali, il trattamento con DIFIX può essere ripreso con una dose giornaliera più bassa di 0,25 mcg rispetto a quella precedente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del calcitriolo in capsule nei bambini non sono state studiate sufficientemente per formulare raccomandazioni sul dosaggio. Sono disponibili dati limitati sul calcitriolo in capsule nei pazienti pediatrici.

SOVRADOSAGGIO

Il sovradosaggio 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'esame radiografico delle regioni anatomiche sede di possibili calcificazioni può risultare utile per una diagnosi precoce.

Trattamento di ipercalcemia asintomatica: (Vedi paragrafo dose, modo e tempo di somministrazione).

Visto che il sovradosaggio di Difix può provocare ipercalcemia ed in certi casi ipercalcemia, 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.

Poiché il calcitriolo é un derivato della vitamina D, i sintomi di surdosaggio sono gli stessi di quelli di vitamina D. L'assunzione di alte dosi di calcio e fosfato assieme a DIFIX possono causare sintomi analoghi. Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfemia (Ca X P) non deve superare 70mg²/dl². Un alto livello di calcio nel paziente dializzato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

Sintomi acuti di intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, costipazione.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, possibili stati febbrili accompagnati da sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni del tratto urinario.

L'ipercalcemia può portare a calcificazione metastatica della corteccia renale, miocardio, polmoni e pancreas.

Devono esser prese in considerazione le seguenti misure precauzionali nel trattamento del sovradosaggio accidentale: immediata lavanda gastrica o induzione al vomito per prevenire ulteriore assorbimento.

Si può somministrare paraffina liquida per facilitare l'escrezione fecale. Sono consigliabili misurazioni ripetute del calcio sierico. Se persistono elevati livelli sierici di calcio, si possono somministrare fosfati e corticosteroidi e istituire misure per raggiungere una diuresi adeguata.

L'ipercalcemia a livelli elevati (>3,2 mmol/L) può portare ad insufficienza renale, in particolare se i livelli di fosfato nel sangue sono normali o elevati a causa della disfunzione renale.

"In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di DIFIX contattare immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale".

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, DIFIX può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Studi clinici

Le reazioni avverse elencate di seguito riflettono l'esperienza con calcitriolo durante gli studi clinici e la fase post marketing.

L'ipercalcemia è la reazione avversa più comunemente riportata.

Le frequenze degli effetti indesiderati elencati di seguito sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune:	che si manifesta in più di 1 utilizzatore su 10
Comune:	che si manifesta in 1-10 utilizzatori su 100
Non comune:	che si manifesta in 1-10 utilizzatori su 1.000
Rara:	che si manifesta in 1-10 utilizzatori su 10.000
Molto rara:	che si manifesta in meno di 1 utilizzatore su 10.000
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Molto comune:

-Ipercalcemia

Comune:

- Cefalea, dolore addominale, nausea, eruzione cutanea, infezione delle vie urinarie

Non comune:

-.Appetito ridotto, vomito, creatinina ematica aumentata

Non nota:

- Ipersensibilità, orticaria, polidipsia, disidratazione, peso ridotto, apatia, debolezza muscolare, disturbo sensoriale, costipazione, dolore addominale superiore, eritema, prurito, ritardo della crescita, poliuria, calcinosi, piressia, sete

Dal momento che il calcitriolo esercita l'attività della vitamina D, possono insorgere effetti avversi che sono simili a quelli osservati quando si assume una dose eccessiva di vitamina D, ad es. sindrome ipercalcemica o intossicazione da calcio (a seconda della gravità e della durata dell'ipercalcemia) (vedi sezione posologia, modo, e frequenza di somministrazione, e sezione Precauzioni per l'uso).

Sintomi acuti occasionali includono riduzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, secchezza delle fauci, dolore addominale o dolore addominale superiore, costipazione, dolori ossei e muscolari.

A causa della breve emivita biologica di calcitriolo, studi farmacocinetici hanno mostrato la normalizzazione di elevati livelli di calcio sierico entro pochi giorni dall'interruzione del trattamento, cioè assai più rapidamente che nei trattamenti con preparazioni di vitamina D3.

Effetti cronici possono includere debolezza muscolare, riduzione del peso, disturbi sensoriali, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita, infezioni del tratto urinario.

In concomitanza di ipercalcemia e iperfosfatemia di $>6\text{mg}/100\text{ml}$ o $1.9\text{mmol}/\text{l}$, può verificarsi la calcinosi; questo fenomeno può essere visibile radiograficamente.

Possono insorgere in individui predisposti reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, eritema, prurito ed orticaria.

Anomalie di Laboratorio

In pazienti con una funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento della creatinina ematica.

Post Marketing

E' molto basso il numero di effetti avversi riportati nell'uso clinico di DIFIX monitorati lungo un periodo di 15 anni per tutte le indicazioni ed ogni singolo effetto, inclusa l'ipercalcemia, ha una percentuale di incidenza dello 0.001% o inferiore.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite Agenzia Italiana del Farmaco, sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: Vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori della portata e della vista dei bambini

COMPOSIZIONI

Ogni capsula da 0,25 microgrammi contiene:

Principio attivo: Calcitriolo 0,25 microgrammi.

Eccipienti: butilidrossianisolo, butilidrossitoluene, trigliceridi a media catena, gelatina, glicerolo, soluzione all'85% di sorbitolo, sorbitani e mannitolo, etil-p-ossibenzoato sale sodico (E 215), propil-p-ossibenzoato sale sodico (E 217), titanio diossido (E 171).

Ogni capsula da 0,50 microgrammi contiene:

Principio attivo: Calcitriolo 0,50 microgrammi.

Eccipienti: butilidrossianisolo, butilidrossitoluene, trigliceridi a media catena, gelatina, glicerolo, soluzione all'85% di sorbitolo, sorbitani e mannitolo, etil-p-ossibenzoato sale sodico (E 215), propil-p-ossibenzoato sale sodico (E 217), titanio diossido (E 171), cantaxantina 10% (E 161).

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

DIFIX 0,25 microgrammi capsule molli

Astuccio da 30 capsule

DIFIX 0,50 microgrammi capsule molli

Astuccio da 30 capsule

Titolare del Autorizzazione all'Immissione in Commercio

PROMEDICA S.r.l., Via Palermo 26/A - Parma

Produttore

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. - Officina di Parma, Via S. Leonardo 96.

Revisione del foglio illustrativo da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco:

Agenzia Italiana del Farmaco