RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
SEFAL 1 MICROGRAMMO CAPSULE MOLLI.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni capsula contiene: alfacalcidolo (1α-idrossi vitamina D_3) 1 microgrammo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Capsula molle.

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 postmenopausale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 regolata secondo la risposta, monitorando i livelli plasmatici di calcio inizialmente con intervalli bisettimanali. Successivamente, quando la dose giornaliera è stata stabilita è sufficiente un controllo mensile della calcemia (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Stati di ipercalcemia
Gravidanza e allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipercalcemia
Poiché l'iperdosaggio di SEFAL può provocare ipercalcemia ed in alcuni 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.
Durante il trattamento con SEFAL, i livelli sierici di calcio e fosfato devono essere monitorati regolarmente soprattutto nei bambini, nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti che ricevono alte dosi. PTH, fosfatasi alcalina e fosfati di calcio devono essere monitorati come clinicamente indicato.
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 medicinale 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.
I pazienti devono essere informati dei sintomi clinici associati all'ipercalcemia. I segni di ipercalcemia sono dolore muscolare e osseo, debolezza muscolare, confusione, disidratazione, anoressia, affaticamento, nausea e vomito, costipazione, poliuria, sudorazione, mal di testa, polidipsia, ipertensione e sonnolenza.

Assunzione concomitante di glicosidi cardiaci
SEFAL va somministrato con cautela nei pazienti sotto trattamento con digitale, in quanto l'ipercalcemia può aggravare in tali pazienti un'aritmia cardiaca.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Poiché SEFAL 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).

Assunzione concomitante con vitamina D e derivati
Poiché l'alfacalcidolo è il precursore del metabolita attivo della vitamina D_3, la vitamina D, così come i suoi derivati, non vanno somministrati durante il trattamento con SEFAL.
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 (vedere paragrafo 4.9). L'ipercalcemia, se cronicizzata, può provocare calcificazioni vascolari generalizzate, nefrocalcinosi e calcificazioni di altri tessuti molli. L'esame radiografico delle regioni anatomiche, sede di possibili calcificazioni, può risultare utile per una diagnosi precoce.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Associazioni non raccomandate

Diuretici tiazidici e preparati contenenti calcio
L'uso concomitante di diuretici tiazidici o preparati contenenti calcio può aumentare il rischio di ipercalcemia. I livelli di calcio devono essere monitorati.

Altri preparati contenenti vitamina D
L'uso concomitante di altri preparati contenenti vitamina D può aumentare il rischio di ipercalcemia. L'uso di più analoghi della vitamina D dovrebbe essere evitato.

Anticonvulsivanti
Anticonvulsivanti (quali barbiturici, fenitoina, carbamazepina o primidone) con proprietà di induzione enzimatica possono determinare una minor risposta all'alfacalcidolo con necessità di incrementare il dosaggio.

Antiacidi a base di magnesio
SEFAL può aumentare l'assorbimento degli antiacidi contenenti magnesio, aumentando il rischio di ipermagnesemia.

Preparati a base di alluminio
SEFAL può aumentare la concentrazione sierica di alluminio. I pazienti che assumono preparati contenenti alluminio (ad es. idrossido di alluminio, sucralfato) devono essere monitorati per segni di tossicità correlati all'alluminio.

Sequestranti degli acidi biliari, orlistat
La somministrazione concomitante di sequestranti degli acidi biliari come la colestiramina può ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e quindi anche di SEFAL.

Digitale
Nei pazienti trattati con digitale, l'ipercalcemia può portare ad aritmie cardiache. I pazienti che assumono medicinali a base di digitale in associazione con alfacalcidolo devono quindi essere attentamente monitorati.

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'alfacalcidolo, è opportuno usare con cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza

I dati relativi all'uso di alfacalcidolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

A scopo precauzionale, SEFAL non deve essere utilizzato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Alle donne in età fertile è raccomandato di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con SEFAL.

Allattamento

Sebbene non sia stato stabilito, è probabile che i livelli di 1,25-diidrossivitamina D nel latte di madri che assumono SEFAL siano aumentati. Questo potrebbe influenzare il metabolismo del calcio nel bambino. Di conseguenza, SEFAL non deve essere assunto durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili studi clinici sugli effetti di SEFAL sulla fertilità.

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

Alfacalcidolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, il paziente deve essere informato che possono verificarsi capogiri durante il trattamento e tenerne conto durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono principalmente legati all''attività D-vitaminica, per cui possono comparire effetti indesiderati che risultano analoghi a quelli dell'ipervitaminosi D, cioè una sindrome ipercalcemica, oppure manifestazioni tossiche da calcio (a seconda della gravità e della durata dell'ipercalcemia).

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di SEFAL organizzati secondo la classificazione organo sistemica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Classificazione per sistemi e organi	*Reazioni avverse*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, iperfosfatemia
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, diarrea, costipazione, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
Patologie renali e urinarie	Ipercalciuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi, insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere, astenia, calcinosi

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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9. Sovradosaggio

Un'assunzione eccessiva di SEFAL può portare allo sviluppo di ipercalcemia. Le 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, ipertemia, diminuzione della libido, albuminuria, ipercolesterolemia, aumento delle transaminasi, calcificazioni ectopiche, ipertensione, aritmie cardiache e, raramente, psicosi.
Il medicinale deve essere immediatamente sospeso e devono essere adottate misure generali di supporto. Mantenendo adeguata idratazione del paziente con soluzione salina i.v. (diuresi forzata), misurare elettroliti, calcio e indici di funzionalità renale e valutare anomalie elettrocardiografiche, in particolare nei pazienti che assumono digitale. Nello specifico, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con glucocorticosteroidi, diuretici dell'ansa, bifosfonati, calcitonina ed eventualmente emodialisi con basso contenuto di calcio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, Codice ATC: A11CC03
L'1α-idrossicolecalciferolo (1α-OH-D_3) è un prodotto ottenuto per sintesi. Nell'organismo è prontamente convertito nel fegato a 1,25-$(OH)_2$-D_3 che rappresenta il metabolita attivo attraverso il quale la vitamina D esplica il suo effetto sull'omeostasi fosfocalcica.
Nell'organismo il metabolita della vitamina D è caratterizzato da una prima idrossilazione che avviene nel fegato con la formazione di 25-OH-D_3 e da una seconda idrossilazione renale che determina la formazione dell'1,25-$(OH)_2$-D_3. La somministrazione dell'1α-idrossicolecalciferolo pertanto permette di eludere la fase metabolica della trasformazione della vitamina D a livello renale ed ottenere ugualmente la produzione del suo metabolita attivo. La sua attività farmacologica e clinica quindi si esplica nei casi in cui l'1α-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_3 a 1,25-$(OH)_2$-D_3. Il trattamento con l'1α-OH-D_3 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 SEFAL e dal fatto che la conversione dell'1α-OH-D_3 a 1,25-$(OH)_2$-D_3 è regolata con un meccanismo di feedback dal composto di idrossilato stesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
L'1α-OH-D_3 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-$(OH)_2$-D_3 con estrema rapidità;
- viene eliminato sotto forma di 1,25-$(OH)_2$-D_3 con le feci.

L'eliminazione avviene in parte anche per via urinaria sotto forma di un composto più polare dell'1α-OH-D_3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta
DL_{50}: nel topo, nel ratto e nel cane p.o. (maschi e femmine): 476-440 microgrammi/kg; 340-720 microgrammi/kg; >500 microgrammi/kg.
DL_{50}: 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sacrificio. L'azione principale dell'1α-OH-D_3 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
L'1α-OH-D_3 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 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 Elenco degli eccipienti
covi-ox T70 (E306), olio di cocco frazionato, gelatina, glicerolo, acqua depurata, titanio biossido (E171), ferro ossido (E172).

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Tenere il medicinale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Confezione da 30 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Farma Group S.r.l.
Via Strampelli, 18
63074, San Benedetto del Tronto (AP)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
SEFAL 1 MICROGRAMMO CAPSULE MOLLI AIC n. 033819020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 27 gennaio 2000

10. DATA DI DIREVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).