

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alfacalcidol Terapia 0,5 micrograme capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alfacalcidol Terapia 0,5 micrograme capsule moi: Fiecare capsulă moale conține alfacalcidol 0,5 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale de culoare roz opac, de formă ovală, ce conține un lichid limpede și transparent. Dimensiunea capsulei este de aproximativ $9,5 \pm 1 \text{ mm} \times 5,5 \pm 1 \text{ mm}$.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alfacalcidol Terapia este indicat în afecțiunile în care există o tulburare a metabolismului calciului provocată de o afectare a 1- α -hidroxilării, cum se întâmplă în cazul scăderii funcției renale. Indicațiile principale sunt:

- Hiperparatiroidism secundar sever sau progresiv care determină osteodistrofie renală la pacienții adulți cu insuficiență renală cronică moderată până la severă
- Hipocalcemie din cauza hipoparatiroidismului (postoperator, idiopatic) la adulți
- Rahitism pseudodeficitar (dependent de vitamina D) și osteomalacie la copii cu vârsta peste 6 ani și cu greutate corporală $> 20 \text{ kg}$, adolescenți și adulți
- Rahitism asociat cu hipofosfatemie și rezistență la vitamina D și osteomalacie mediate de FGF-23 la copii cu vârsta peste 6 ani și cu greutate corporală $> 20 \text{ kg}$, adolescenți și adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienți adulți și copii cu vârsta peste 6 ani și cu o greutate corporală mai mare de 20 kg: 1 microgram/zi.
Pacienți vârstnici: 0,5 micrograme/zi.

Pentru a evita hipercalcemia, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul biochimic. Indicatorii de evaluare a răspunsului includ concentrațiile plasmatice de calciu, ALP, PTH, precum și investigații radiografice și histologice.

Doza de alfacalcidol trebuie ajustată pe baza măsurătorilor săptămânale ale concentrațiilor plasmatice de calciu și fosfor. Doza zilnică de alfacalcidol capsule poate fi crescută cu câte 0,25 – 0,5 micrograme. După stabilirea dozei, concentrațiile plasmatice de calciu, fosfor și creatină trebuie determinate la fiecare 2-4 săptămâni.

Majoritatea pacienților adulți răspund la doze între 1 și 3 micrograme pe zi. Hipocalcemia severă este

corectată mai rapid cu doze mai mari de alfacalcidol (de exemplu, 3-5 mcg) împreună cu suplimente de calciu (Ca). Atunci când există dovezi biochimice sau radiografice de vindecare osoasă (și la pacienți cu hipoparatiroidism atunci când s-au obținut concentrații plasmatiche normale ale calciului), în general, doza trebuie scăzută. Dozele de întreținere sunt cuprinse, în general, între 0,25 și 1 microgram pe zi.

În cazul apariției hipercalcemiei, tratamentul cu Alfacalcidol Terapia trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatiche de calciu revin la valori normale (după aproximativ 1 săptămână), și se reîncepe tratamentul cu jumătate din doza administrată anterior.

Mod de administrare: Oral.

Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Copii și adolescenți

Alfacalcidol Terapia nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 6 ani, din cauza riscului de sufocare. Capsula nu trebuie mestecată sau sfărâmată. Este posibil ca copiii mici să nu poată înghiți capsula și o formă alternativă de administrare, de exemplu picături orale, trebuie luată în considerare.

4.3 Contraindicații

Hipercalcemie

Hipercalciurie

Nefrolitiază

Nefrocalcinoză

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pe parcursul tratamentului cu alfacalcidol, concentrațiile plasmatiche de calciu, fosfat și creatinină trebuie monitorizate frecvent, în special la copii, la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții cărora li se administrează doze mari (vezi pct. 4.2). Hormonul paratiroidian, fosfataza alcalină și produsul calciu × fosfat (CA×P) trebuie monitorizate, dacă se consideră că sunt indicate clinic.

În timpul tratamentului cu Alfacalcidol Terapia poate apărea hipercalcemia. Prin urmare, pacienții trebuie informați cu privire la simptomele hipercalcemiei (vezi pct. 4.9).

Hipercalcemia poate fi corectată rapid prin întreruperea tratamentului cu alfacalcidol în aproximativ o săptămână, până la normalizarea nivelului de calciu. Tratamentul cu alfacalcidol poate fi apoi reluat cu o doză redusă (la jumătate din ultima doză utilizată) și monitorizarea continuă a concentrațiilor plasmatiche de calciu.

În cazuri rare, poate apărea hipercalcemie severă. Această afecțiune poate pune viața în pericol și necesită un tratament acut, activ, (vezi pct. 4.9).

Hipercalcemia poate agrava ateroscleroza și scleroza valvelor cardiace. Când alfacalcidolul este utilizat la pacienții cu aceste boli, hipercalcemia trebuie evitată (vezi pct. 4.2). Se observă o deteriorare tranzitorie și, de asemenea, prelungită a funcției renale. Alfacalcidolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu calcificări la plămâni, deoarece acest lucru poate duce la boli de inimă.

Hipercalcemia asociată cu hiperfosfatemie crește riscul de calcificări metastatice. În afecțiunile în care poate apărea hiperfosfatemie, cum este scăderea funcției renale, trebuie utilizați agenți de legare a fosfatului.

Alfacalcidol Terapia trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, unde sensibilitatea vitaminei D este crescută din cauza activității crescute de hidroxilare.

Administrarea suplimentară de calciu trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală. În astfel de cazuri, concentrațiile de calciu seric trebuie monitorizate, deoarece acest lucru poate crește riscul de

hipercalcemie.

Copii și adolescenți

Alfacalcidol Terapia nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 6 ani, din cauza riscului de sufocare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice tiazidice

Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul de hipercalcemie. Concentrațiile de calciu trebuie monitorizate.

Preparate care conțin vitamina D/Alți analogi sau metaboliți ai vitaminei D

Utilizarea concomitentă a preparatelor care conțin vitamina D cu alfacalcidol poate crește riscul de hipercalcemie. De asemenea, trebuie evitată utilizarea mai multor analogi ai vitaminei D.

Anticonvulsivante

Anticonvulsivantele (de exemplu, barbituricele, fenitoina, carbamazepina sau primidona) au efecte de inductor enzimatic care au ca rezultat o metabolizare crescută a alfacalcidolului. Pacienții care iau anticonvulsivante pot avea nevoie de doze mai mari.

Antiacide care conțin magneziu

Absorbția antiacidelor care conțin magneziu poate fi îmbunătățită de Alfacalcidol Terapia, crescând riscul de hiperмагниезіеміе.

Preparate care conțin aluminiu

Alfacalcidol Terapia poate crește concentrația serică a aluminiului. Pacienții care iau preparate care conțin aluminiu (de exemplu hidroxid de aluminiu, sucralfat) trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate asociată aluminiului.

Chelatorii acizilor biliari

Administrarea orală concomitentă cu chelatorii acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, poate afecta absorbția intestinală a formulărilor orale de alfacalcidol. Alfacalcidol Terapia trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau cu 4 până la 6 ore după administrarea chelatorului de acid biliar pentru a minimiza riscul potențial de interacțiune.

Ulei de parafină/ulei mineral (utilizate ca laxativ)

Din cauza liposolubilității alfacalcidolului, acesta poate fi dizolvat în ulei de parafină, iar absorbția intestinală poate scădea. Se recomandă utilizarea altor tipuri de laxative sau cel puțin spațierea dozelor.

Orlistat

Absorbția vitaminelor liposolubile, cum ar fi alfacalcidol, adică un analog al vitaminei D liposolubile, poate fi scăzută de orlistat.

Rifampicină și izoniazidă

Tratamentul cu rifampicină și izoniazidă poate, de asemenea, modifica starea vitaminei D, deoarece CYP3A4 este indus de rifampicină și inhibat de izoniazidă. Aceste interacțiuni se pot referi și la alfacalcidol, deoarece are un mecanism de acțiune corespunzător și metabolismul său este mediat prin

CYP3A4.

Preparate digitalice

Hipercalcemia la pacienții care iau preparate digitalice poate precipita aritmiile cardiace. Prin urmare, monitorizarea concentrațiilor de Ca și electrocardiograma (ECG) pot fi indicate în cazul tratamentului concomitent cu glicozide digitalice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Există o cantitate limitată de date privind utilizarea alfacalcidolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Supradozajul cu vitamina D trebuie evitat în timpul sarcinii, deoarece hipercalcemia prelungită poate duce la retard fizic și psihic, stenoză aortică supralvulară și retinopatie a copilului. Alfacalcidol Terapie nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea:

Alfacalcidolul este excretat în laptele matern. Acest lucru poate influența metabolismul calciului la sugar. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe terapia cu Alfacalcidol Terapie ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie. Sugarii alăptați de mame care utilizează alfacalcidol trebuie monitorizați îndeaproape pentru hipercalcemie. Trebuie luată în considerare o posibilă suplimentare a vitaminei D la copil.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind efectul alfacalcidolului asupra fertilității. Un studiu non-clinic nu a arătat niciun efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Alfacalcidol Terapie nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientul trebuie informat că pot apărea amețeli în timpul tratamentului și trebuie să ia măsurile de precauție necesare în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt diverse reacții la nivelul pielii, cum ar fi prurit și erupție cutanată tranzitorie, hipercalcemie, durere/disconfort gastro-intestinal și hiperfosfatemie.

Simptomele hipercalcemiei sunt cefalee, slăbiciune, hipertensiune arterială, somnolență, amețeli, transpirații, anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, poliurie, polidipsie și dureri musculare și osoase și gust metalic.

Hipercalcemia prelungită poate duce la nefrocalcinoză/nefrolitiază și scăderea funcției renale, vezi pct. 4.4. Insuficiența renală a fost raportată după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) iar reacțiile adverse individuale sunt enumerate începând cu reacția cel mai frecvent raportată. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare $< 1/10000$

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente:	Hipercalcemie Hiperfosfatemie
Tulburări psihice	
Cu frecvență necunoscută:	Stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente::	Cefalee
Rare:	Amețeli
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Durere abdominală și disconfort abdominal
Mai puțin frecvente:	Diaree
	Vărsături
	Constipație
	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente::	Erupție cutanată tranzitorie*
	Prurit
	* Au fost raportate diferite tipuri de erupție cutanată tranzitorie, cum sunt erupții eritematoase, maculopapulare și pustuloase.
Cu frecvență necunoscută:	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Hipercalciurie
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) Nefrolitiază/Nefrocalcinoză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Fatigabilitate/astenie/stare generală de rău Calcinoză

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat a fost similar pentru copii, adolescenți și adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Hipercalcemia se tratează prin întreruperea administrării Alfacalcidol Terapie. Simptomele hipercalcemiei sunt:

- Anorexie
- Constipație sau diaree
- Poliurie
- Polidipsie
- Transpirație
- Slăbiciune, cefalee, greață, gură uscată
- Dureri musculare și osoase
- Gust metalic
- Somnolență
- Vertij

Simptomele tardive ale hipercalcemiei includ poliurie, polidipsie, anorexie, scădere în greutate, pancreatită, prurit, hipertermie, scăderea libidoului, creșterea nivelului de azot ureic din sânge (BUN), albuminurie, hipercolesterolemie, transaminaze crescute, calcificare ectopică, nefrocalcinoză, hipertensiune arterială și aritmii cardiace.

În cazurile severe de hipercalcemie trebuie luate măsuri de susținere generale. Pacientul trebuie bine hidratat prin perfuzii administrate intravenos de ser fiziologic (diureză forțată), trebuie determinată electroliții, calcemia și valorile parametrilor funcției renale; trebuie evaluate anomalii electrocardiografice, în special la pacienții cărora li se administrează digitală. În caz de supradozaj accidental, trebuie luat în considerare tratamentul cu glucocorticosteroizi, diuretice de ansă, bifosfonați, calcitonină și, eventual, hemodializa cu soluții cu conținut scăzut de calciu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamine; vitamina D și analogi, codul ATC: A11CC03.

Mecanism de acțiune

Insuficiența 1- α -hidroxilării renale determină scăderea producției endogene de 1,25-dihidroxitamină D. Aceasta contribuie la tulburările metabolismului mineral, observate în numeroase afecțiuni, inclusiv osteopatii de cauză renală, hipoparatiroidism și rahitism dependent de vitamina D.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu insuficiență renală, administrarea de 1- α -hidroxi-vitamină D în doze cuprinse între 1 – 5 micrograme pe zi a determinat creșterea absorbției calciului și fosforului la nivel intestinal, proporțional cu doza. Acest efect a fost observat în interval de 3 zile de la începerea tratamentului și, a dispărut în interval de 3 zile de la întreruperea acestuia.

Pacienții cu insuficiență renală cronică au prezentat valori crescute ale calciului seric în decurs de 5 zile de la administrarea alfacalcidolului în doză de 0,5-1,0 micrograme/zi. Pe măsură ce concentrațiile calciului seric au crescut, nivelurile de PTH și fosfatază alcalină au scăzut până la valori normale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Alfacalcidolul se absoarbe pasiv și aproape complet la nivelul intestinului subțire.

Metabolizare și eliminare

Alfacalcidolul este metabolizat rapid la nivel hepatic în 1,25-dihidroxi-vitamină D. Acesta este metabolitul vitaminei D care acționează ca un factor regulator al metabolismului calciului și fosfatului. Deoarece această conversie este rapidă, efectele clinice ale Alfacalcidol Terapiei și ale 1,25-dihidroxi-vitaminei D sunt similare. 1,25-dihidroxi-vitamina D este transportată în sânge de o proteină de transport specifică (o globulină). Vitamina D este metabolizată în câțiva metaboliți polari inactivi și este excretată în principal prin bilă.

Timpul de înjumătățire plasmatică al alfacalcidolului este de aproximativ 4 ore. Efectul farmacologic este de 3 – 5 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică:

Toxicitatea non-clinică a alfacalcidolului este atribuită efectului cunoscut al formei vitaminei D, calcitriol asupra homeostaziei calciului, care este caracterizată prin hipercalcemie, hipercalciurie și, eventual calcifierea țesuturilor moi.

Genotoxicitate și carcinogenitate:

Alfacalcidolul nu este genotoxic. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

Nu au fost observate efecte specifice ale alfacalcidolului asupra fertilității la șobolan sau asupra comportamentului puilor la șobolan și iepure. În ceea ce privește dezvoltarea embriofetală, s-a observat toxicitate fetală (avort post-nidare, scădere a numărului și greutateii puilor) la administrarea unor doze suficient de mari pentru a produce toxicitate la femele. În studiile experimentale efectuate la animale s-a demonstrat că dozele mari de vitamina D sunt teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trigliceride cu lanț mediu
Butilhidroxianisol
Butilhidroxitoluen

Învelișul capsulei moi conține:

Gelatină
Glicerol
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Alfacalcidol Terapia este disponibil în blistere din PVC-PVdC/Al în ambalaj de carton. Fiecare ambalaj conține 30, 50, 100 capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15489/2024/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024