

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

One-Alpha 2 micrograme/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

One-Alpha soluție injectabilă conține alfacalcidol 2 micrograme pe mililitru.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă.

One-Alpha 2 micrograme/ml soluție injectabilă este o soluție limpede, incoloră.

pH-ul soluției este 7,5. Osmolaritatea soluției este 8000 mOsm/kg (puternic hipertona), vezi pct. 4.2.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

One-Alpha soluție injectabilă este indicată pentru prevenirea și tratamentul osteodistrofiei renale și tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă (boală renală cronică stadiul 5).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

One-Alpha soluție injectabilă trebuie administrată intravenos de trei ori pe săptămână la finalul ședinței periodice de hemodializă. Trebuie administrată în *bolus* în decurs de aproximativ 30 de secunde, în linia de întoarcere (linia trebuie să fie cât mai scurtă posibil).

Fiolele trebuie agitate bine timp de cel puțin 5 secunde înainte de utilizare.

Inițierea tratamentului cu alfacalcidol la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă sau dializă peritoneală este indicată atunci când concentrația serică de hormon paratiroidian intact (PTH) este > 300 pg/ml (33,0 pmol/l), pentru scăderea concentrației serice de PTH la valori situate în intervalul țintă de 150-300 pg/ml (16,5 până la 33,0 pmol/l) sau conform recomandărilor ghidurilor în vigoare.

Doza de alfacalcidol trebuie stabilită cu atenție pentru fiecare pacient prin monitorizarea concentrațiilor serice de PTH, calciu, fosfat, produsul calciu x fosfat și fosfatază alcalină, iar doza trebuie ajustată până la atingerea concentrațiilor țintă ale acestor parametri, conform recomandărilor ghidurilor terapeutice în vigoare.

## Doze

### *Adulți*

Doza intravenoasă inițială recomandată este de 1 microgram per ședință de dializă. Doza poate fi crescută la intervale de cel puțin o săptămână până când concentrațiile parametrilor de laborator monitorizați se încadrează în intervalul țintă.

Doza maximă recomandată este de 6 micrograme per ședință de dializă și de maximum 12 micrograme pe săptămână.

### *Vârstnici*

Experiența clinică cu alfacalcidol la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani care efectuează ședințe de dializă susține faptul că dozele recomandate la adulți pot fi administrate și la vârstnici.

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost găsite informații în literatura de specialitate privind utilizarea alfacalcidol soluție injectabilă administrată intravenos la copii și adolescenți.

În practica clinică, alfacalcidolul a fost administrat oral la copii și adolescenți care efectuează ședințe de hemodializă sau dializă peritoneală ambulatorie permanentă (CAPD). Intervalul de dozaj descris în literatura de specialitate este 10 - 20 ng/kg și zi (echivalent cu 0,010-0,020 micrograme/kg și zi) doze administrate oral la sugari, copii și adolescenți cu vârsta  $\geq 17$  ani.

### *Insuficiență hepatică*

Eficacitatea alfacalcidolului este, în general, păstrată la pacienți cu funcționare redusă a ficatului. În cazurile cu insuficiență hepatică severă, efectul alfacalcidolului poate fi scăzut ca urmare a scăderii hidroxilării alfacalcidolului la calcitriol sau ca urmare a scăderii absorbției, de exemplu datorită circulației enterohepatice scăzute, putând fi necesară administrarea unei doze mai mari.

Dacă a fost omisă o doză, nu trebuie administrată o doză dublă data viitoare. Administrarea trebuie continuată conform schemei de administrare.

## **4.3 Contraindicații**

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

Hipercalcemie.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În timpul tratamentului cu One-Alpha trebuie monitorizate periodic nivelul calciului seric și al fosfatului seric. PTH-ul, fosfataza alcalină și produsul calciu x fosfat trebuie monitorizate așa cum este indicat clinic.

Hipercalcemia poate să apară la pacienții tratați cu One-Alpha. Din acest motiv, pacienții trebuie informați cu privire la simptomele clinice determinate de hipercalcemie. Semnele hipercalcemiei sunt: anorexie, fatigabilitate, greață și vărsături, constipație sau diaree, poliurie, transpirații, cefalee, polidipsie, hipertensiune arterială, somnolență și vertij.

Hipercalcemia poate fi corectată rapid prin oprirea tratamentului până când nivelul plasmatic al calciului revine la normal (în aproximativ o săptămână). Tratamentul cu One-Alpha poate fi reluat cu doze mai mici (jumătate din doza anterioară) cu monitorizarea calciului.

Trebuie acordată atenție la pacienții cu aritmii cardiace deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate de hipercalcemie.

Hipercalcemia prelungită poate agrava arterioscleroza, scleroza valvelor cardiace sau nefrolitiaza și, de aceea, trebuie evitată hipercalcemia prelungită când One-Alpha este folosit la acești pacienți. Alterarea

tranzitorie sau chiar de lungă durată a funcției renale a fost observată. One-Alpha trebuie, de asemenea, folosit cu precauție la pacienții cu calcificări ale țesutului pulmonar deoarece aceasta poate determina afectare cardiacă.

La pacienții cu afectare osoasă ca urmare a unei boli renale sau cu funcția renală sever scăzută, poate fi utilizat un chelator de fosfați simultan cu alfacalcidol pentru a preveni creșterea fosfatului seric și posibilele calcificări metastatice.

One-Alpha trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu boli granulomatoase cum sunt sarcoidoza sau tuberculoza unde sensibilitatea la vitamina D este crescută datorită hidroxilării crescute.

Utilizarea concomitentă de glicozide digitale în prezența hipercalcemiei determinată de administrarea vitaminei D crește potențialul de aritmii cardiace.

One-Alpha soluție injectabilă conține drept excipient 10% vol etanol (alcool etilic), adică până la 160 mg etanol per doză (corespunzând la 4 micrograme de alfacalcidol), echivalent cu 4 ml bere sau 1,7 ml vin. Conținutul de alcool etilic poate fi dăunător persoanelor cu etilism. Conținutul de alcool etilic trebuie avut în vedere la gravide și femeile care alăptează, la copii și adolescenți și grupurile cu risc crescut cum sunt pacienții cu afecțiuni hepatice sau epilepsie.

One-Alpha soluție injectabilă conține 0,14 mmoli sodiu per doză (corespunzând la 4 micrograme de alfacalcidol). Medicamentele care conțin mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză sunt considerate practic că „nu conțin sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Diuretice tiazidice și preparate care conțin calciu

Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice și preparate care conțin calciu poate crește riscul de hipercalcemie. Trebuie monitorizată concentrația serică a calciului.

##### Alte preparate care conțin vitamina D

Utilizarea concomitentă de alte preparate care conțin vitamina D poate crește riscul de hipercalcemie. Trebuie evitată utilizarea mai multor analogi de vitamina D.

##### Anticonvulsivante

Anticonvulsivantele (de exemplu barbiturice, fenitoină, carbamazepină sau primidonă) au efect inductor enzimatic care determină creșterea metabolizării alfacalcidolului. La pacienții tratați cu anticonvulsivante pot fi necesare doze mai mari de One-Alpha.

##### Antiacide care conțin magneziu

Absorbția antiacidelor care conțin magneziu poate fi crescută de One-Alpha, crescând riscul de hipermagneziemie.

##### Preparate care conțin aluminiu

One-Alpha 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 legate de aluminiu.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea alfacalcidolului la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

One-Alpha nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### Alăptare

Alfacalcidolul se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu One-Alpha având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Sugarii mamelor care folosesc alfacalcidol trebuie monitorizați cu atenție pentru hipercalcemie.

#### Fertilitatea

Nu există studii clinice cu One-Alpha privind efectul asupra fertilității. Un studiu preclinic nu a arătat efecte asupra fertilității la șobolan.

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

One-Alpha nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacientul trebuie informat că poate să apară amețeala în timpul tratamentului și să țină cont de aceasta în timp ce conduce vehicule sau folosește utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe analiza datelor cumulate din studiile clinice și raportările spontane.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt diferite reacții cutanate cum ar fi prurit și erupții cutanate tranzitorii, hipercalcemie, durere/disconfort gastro-intestinal și hiperfosfatemie.

După punerea pe piață a fost raportată insuficiența renală.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA System Organ Class, iar reacțiile adverse individuale sunt prezentate începând cu reacția raportată cel mai frecvent. În cadrul fiecărei grupări în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/100 și <1/10
Mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și <1/100
Rare	≥ 1/10000 și <1/1000
Foarte rare	< 1/10000

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente:	Hipercalcemie Hiperfosfatemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Mai puțin frecvente:	Stare confuzională
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Mai puțin frecvente:	Cefalee
Rare:	Amețeală
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente:	Durere și disconfort abdominal
Mai puțin frecvente:	Diaree Vărsături Constipație Greață
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii* Prurit *Au fost raportate diferite tipuri de erupții cutanate tranzitorii cum sunt cele eritematoase, maculopapulare și pustulare.

<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente:	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente:	Hipercalciurie
Mai puțin frecvente:	Afectare renală (inclusiv insuficiență renală acută) Nefrolitiază/Nefrocalcinoză
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente:	Oboseală/astenie/stare de rău Calcinoză

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat este similar pentru copii 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Un aport excesiv de One-Alpha poate duce la dezvoltarea hipercalcemiei, totuși efectul este reversibil rapid după întreruperea administrării.

În cazurile severe de hipercalcemie trebuie instituite măsuri suportive generale: mențineți pacientul bine hidratat prin perfuzii intravenoase cu soluție salină (diureză forțată), măsurați electroliții, calciul și indicatorii funcției renale, evaluați anomaliile electrocardiografice, mai ales la pacienții digitalizați. Mai specific, trebuie luat în considerare tratamentul cu glucocorticoizi, diuretice de ansă, bisfosfonați, calcitonină și, eventual, hemodializa cu conținut scăzut de calciu.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Alfacalcidol ( $1\alpha$ -hidroxi vitamina D<sub>3</sub>,  $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ ), substanța activă din One-Alpha, este un analog sintetic al vitaminei D. Alfacalcidolul este un promedicament care își exercită acțiunea după ce a fost metabolizat la calcitriol ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), în principal la nivel hepatic. Calcitriolul este forma fiziologic activă a hormonului vitamina D și, în condiții normale, se formează în principal la nivel renal prin hidroxilarea enzimatică a calcifediolului ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) mediată de  $1\alpha$ -hidroxilază. Ca o consecință a prezenței grupării  $1\alpha$ -hidroxil, alfacalcidolul necesită numai hidroxilarea hepatică în poziția 25 pentru a produce calcitriol și, ca urmare, acționează independent de funcția renală.

La pacienții cu boală renală cronică, afectarea  $1\alpha$ -hidroxilării renale scade producția endogenă de calcitriol. Aceasta determină tulburări ale metabolismelor osos și mineral, incluzând hiperparatiroidism secundar și afectare osoasă ca urmare a bolii renale. Calcitriolul determină efecte directe de prevenire a hiperplaziei glandei paratiroide și, de asemenea, determină un efect aditiv calciului în suprimarea producerii de PTH. De asemenea, calcitriolul crește absorbția gastro-intestinală

a calciului pentru corectarea hipocalcemiei. Calcitriolul influențează direct osteoblastele și poate determina îmbunătățirea formării și mineralizării oaselor.

La pacienții aflați în stadiul de predializă, utilizarea alfacalcidolului determină scăderea concentrațiilor de PTH, ameliorarea leziunilor osoase determinate de boala renală și creșterea densității minerale osoase. La pacienții în dializă cronică, alfacalcidolul este eficient în suprimarea hiperparatiroidismului secundar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea unei doze unice de 10 micrograme de alfacalcidol intravenos la voluntari sănătoși, concentrația plasmatică maximă de alfacalcidol a fost 1785 pg/ml, măsurată la aproximativ 5 minute după administrare, iar valoarea medie a concentrației plasmatice maxime de calcitriol bazal ajustat a fost 68 pg/ml la 6,5 ore.

Alfacalcidolul este metabolizat în principal la nivel hepatic. Alfacalcidolul este convertit în forma biologic activă-calcitriol, predominant în ficat, prin hidroxilarea în poziția 25 catalizată în principal de CYP 27A1 mitocondrială și CYP 3A4 microzomală. O ușoară inducție legată de concentrație (<2 ori) a CYP 3A4 a fost observată în culturile de hepatocite umane la concentrații ale alfacalcidolului de până la 200 nM. Totuși, este puțin probabil ca valori ale concentrațiilor plasmatice maxime de alfacalcidol (<50 pg/ml) și calcitriol (31-107 pg/ml) observate clinic să determine acumularea la nivel hepatic a alfacalcidolului sau calcitriolului. Studiile au arătat că nici alfacalcidolul și nici calcitriolul nu inhibă citocromul P450.

La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică a alfacalcidolului după administrarea intravenoasă a fost de 4,3 ore în timp ce timpul de înjumătățire al calcitriolului a fost de 18,3 ore. După administrarea intravenoasă, clearance-ul alfacalcidolului a fost 5,9 l/oră, iar clearance-ul aparent (Cl/Fm) al calcitriolului a fost 6,4 l/oră.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea preclinică a alfacalcidolului este consecința efectului de vitamina D cunoscut al calcitriolului asupra homeostaziei calciului, și este caracterizată de hipercalcemie, hipercalciurie și eventual calcificare a țesuturilor moi.

Alfacalcidolul nu este genotoxic.

Nu au fost observate efecte specifice ale alfacalcidolului asupra fertilității sau comportamentului puilor la șoarece și iepure. În ceea ce privește dezvoltarea embriofetală, toxicitatea fetală (pierdere postimplantare, dimensiune și greutate mai mici ale puilor) a fost observată la doze suficient de mari pentru a determina toxicitate la femele. În cadrul studiilor efectuate la animale s-a demonstrat că administrarea de doze crescute de vitamina D determină efecte teratogene.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Acid citric monohidrat  
Citrat de sodiu  
Propilenglicol  
Etanol anhidru  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

One-Alpha soluție injectabilă trebuie administrat întotdeauna într-o linie cât mai scurtă posibil datorită riscului de adsorbție a alfacalcidolului de către plastic.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere împiedică contaminarea microbială, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare după deschidere sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2-8°C). A se păstra fiolele în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu 10 fiole din sticlă brună (tip 1) care conțin 0,5 ml sau 1 ml fiecare.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8595/2016/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021