

## Rezumatul caracteristicilor produsului

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alfacalcidol Heaton 0,5 micrograme capsule moi

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Alfacalcidol Heaton 0,5 micrograme capsule moi: fiecare capsulă moale conține alfacalcidol 0,5 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale conține ulei de arahide 98,7 mg, alcool etilic anhidru 1,0 mg și sorbitol 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă moale (capsulă)

Alfacalcidol Heaton 0,5 micrograme: capsule gelatinoase moi, cu formă ovală, de culoare roz-deschis, care conțin un lichid uleios limpede, de culoare galben-deschis. Dimensiunea capsulei este de aproximativ 10,4 mm x 5,6 mm.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Alfacalcidol Heaton este indicat la copii cu vârsta peste 4 ani, adolescenți și adulți.

Alfacalcidol Heaton este indicat în afecțiunile în care există tulburări ale metabolismului calciului provocate de o afectare a 1- $\alpha$ -hidroxilării, cum se întâmplă în cazul scăderii funcției renale.

Indicațiile principale sunt:

- a) osteodistrofie renală
- b) hiperparatiroidism (cu osteopatie)
- c) hipoparatiroidism
- d) rahitism și osteomalacie pseudodeficitare (dependente de vitamina D)
- e) rahitism și osteomalacie asociate cu hipofosfatemie și rezistență la vitamina D

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Doza inițială pentru toate indicațiile:

Adulți:	0,25 - 0,50 micrograme/zi
Doza la vârstnici:	0,25 - 0,50 micrograme/zi
Copii cu vârsta peste 4 ani:	0,25 - 0,50 micrograme/zi

Doza de Alfacalcidol Heaton trebuie ajustată ulterior în funcție de răspunsul biochimic, pentru a se evita hipercalcemia. Indicatorii de evaluare a răspunsului includ concentrațiile plasmatiche de calciu (de preferință, calcemia corectată cu legarea de proteine plasmatiche), fosfatază alcalină, fosfat și produși care conțin fosfat și calciu, hormon paratiroidian, și, de asemenea, examene radiografice și histologice.

Concentrațiile plasmatiche trebuie măsurate inițial la intervale săptămânale. Doza zilnică de Alfacalcidol Heaton poate fi crescută cu câte 0,25 - 0,5 micrograme. După stabilizarea dozei, concentrațiile plasmatiche de calciu, fosfor și creatinină trebuie determinate la intervale de 2 – 4 săptămâni.

În cazul în care 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 micrograme pe zi. În cazul apariției hipercalcemiei, tratamentul cu Alfacalcidol Heaton trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatiche de calciu revin la valori normale (după aproximativ 1 săptămână), apoi se reîncepe tratamentul cu jumătate din doza administrată anterior.

Dozele inițiale de Alfacalcidol Heaton, sunt similare la copiii cu vârsta peste 4 ani, adolescenți, adulți și vârstnici. Sunt disponibile alte forme farmaceutice de alfacalcidol în cazul în care trebuie administrată o doză mai mică de 0,25 micrograme.

#### **(a) Osteopatie renală:**

Înainte și în timpul tratamentului cu Alfacalcidol Heaton capsule moi, trebuie luată în considerare administrarea de substanțe cu efect de legare a fosfatului, în scopul prevenirii hiperfosfatemiei. Determinarea frecventă a concentrațiilor plasmatiche de calciu este deosebit de importantă la pacienții cu insuficiență renală cronică, întrucât hipercalcemia prelungită poate agrava declinul funcției renale.

#### **(b) Hiperparatiroidism:**

La pacienții cu hiperparatiroidism primar sau terțiar cărora urmează să li se efectueze paratiroidectomie, tratamentul preoperator cu Alfacalcidol Heaton cu durata de 2-3 săptămâni nu agravează hipercalcemia preoperatorie. Pentru a reduce hipocalcemia post-operatorie, administrarea Alfacalcidol Heaton trebuie continuată până când concentrațiile plasmatiche de fosfatază alcalină revin la normal sau apare hipercalcemia.

#### **(c) Hipoparatiroidism:**

Hipocalcemia severă se corectează mai rapid cu doze mai mari de Alfacalcidol Heaton (de exemplu 3 – 5 micrograme) în asociere cu suplimente de calciu.

#### **(d) Rahitism și osteomalacie pseudodeficitare (dependente de vitamina D):**

Pentru tratament se recomandă doze cuprinse între 0,5 micrograme și 2,0 micrograme. Alfacalcidolul trebuie să facă parte dintr-o schemă de tratament care include vitamina D, vitamina D 25 (OH) și vitamina D 1 $\alpha$ (OH).

#### **(e) Rahitism și osteomalacie asociate cu hipofosfatemie și rezistență la vitamina D:**

Nici dozele mari de vitamina D precursorare, nici suplimentele pe bază de fosfat nu sunt pe deplin satisfăcătoare. Tratamentul cu alfacalcidol (1 – 3 micrograme pe zi) determină ameliorarea rapidă a miopatiei, în cazul în care aceasta este prezentă, și crește retenția de calciu și fosfat. De asemenea, la unii pacienți, pot fi necesare suplimente pe bază de fosfat.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### 4.3 Contraindicații

Hipercalcemie

Hipersensibilitate la alfacalcidol, la ulei de arahide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pe parcursul tratamentului cu Alfacalcidol Heaton, concentrațiile plasmatiche de calciu, fosfat, produși care conțin calciu și fosfat și parathormon (PTH) trebuie monitorizate periodic, în special la copii, pacienți cu insuficiență renală și pacienți tratați cu doze mari.

Alfacalcidol Heaton trebuie administrat cu prudență la:

- pacienți tratați concomitent cu glicozide cardioactive sau digitale, întrucât hipercalcemia poate determina aritmii la acești pacienți;
- pacienți cu nefrolitiază.

La pacienții cărora li se administrează Alfacalcidol Heaton poate apărea hipercalcemie, manifestată prin următoarele simptome precoce:

poliurie  
polidipsie  
slăbiciune, cefalee, greață, constipație  
xerostomie  
mialgie și osteoalgie  
gust metalic

În cazul apariției hipercalcemiei, tratamentul cu alfacalcidol trebuie întrerupt până la normalizarea concentrațiilor serice de calciu, care apare, de obicei, în decurs de 1 săptămână. Tratamentul cu alfacalcidol poate fi reînceput cu jumătate din doza utilizată anterior cel mai recent.

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

Pacienții cu concentrații plasmatiche de calciu relativ crescute la momentul inițial pot avea hiperparatiroidism autonom, deseori refractar la administrarea de Alfacalcidol Heaton capsule moi. În acest caz pot fi indicate alte măsuri terapeutice.

Alfacalcidol Heaton capsule moi conține ulei de arahide. Acest medicament nu trebuie administrat în caz de alergie la arahide sau soia.

Medicamentul conține și sorbitol ca excipient, iar pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține o cantitate mică de alcool (etanol) <100 mg per capsulă.

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

La pacienții cărora li se administrează medicamente digitale, hipercalcemia poate accelera aritmiile cardiace.

Pacienții cărora li se administrează concomitent barbiturice sau anticonvulsivante pot avea nevoie de doze mai mari de Alfacalcidol Heaton pentru a se obține efectul dorit, ca urmare a inducerii enzimelor de detoxifiere hepatică.

Administrarea concomitentă de colestiramină poate interfera cu absorbția intestinală a alfacalcidolului.

A se administra cu prudență la pacienții tratați concomitent cu diuretice tiazidice, întrucât aceștia pot avea un risc crescut de apariție a hipercalcemiei.

Antiacidele și laxativele pe bază de magneziu nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu alfacalcidol din cauza riscului crescut de hipermagneziemie. Vitamina D sau analogii acesteia și calciul sau preparatele pe bază de calciu nu trebuie administrate concomitent cu alfacalcidol.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina:*

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea alfacalcidolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Se impune prudență în cazul prescrierii la femeile gravide, întrucât hipercalcemia apărută în timpul sarcinii poate produce malformații congenitale la făt.

Alfacalcidolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

##### *Alăptarea:*

Se suspectează că alfacalcidolul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude hipercalcemia la sugar, în cazul administrării unor doze mari. Din cauza datelor inadecvate, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu alfacalcidol.

##### *Fertilitatea:*

Nu sunt disponibile date cu privire la fertilitate în cazul administrării alfacalcidolului.

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

Alfacalcidol Heaton nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe analiza cumulată a datelor provenite din studii clinice și din raportările spontane.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt diverse reacții cutanate cum sunt prurit și erupții cutanate tranzitorii, hipercalcemie, durere gastro-intestinală/disconfort gastro-intestinal și hiperfosfatemie.

După punerea pe piață a fost raportată insuficiența renală.

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

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

#### 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 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**

Hipercalcemia se tratează prin întreruperea administrării Alfacalcidol Heaton.

În cazurile severe de hipercalcemie trebuie luate măsuri de susținere generale. Pacientul trebuie bine hidratat prin perfuzii i.v. de ser fiziologic (diureză forțată), trebuie determinate electrolitemia, calcemia și valorile parametrilor funcției renale; trebuie evaluate anomaliiile electrocardiografice, în special la pacienții cărora li se administrează digitală. În mod specific, trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi, 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*

Alfacalcidolul este transformat rapid la nivel hepatic în 1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub>, metabolitul vitaminei D<sub>3</sub>, care acționează ca factor reglator al metabolismului calciului și fosfatului. Datorită acestei transformări rapide, beneficiile terapeutice ale alfa D<sub>3</sub> (alfacalcidolului) sunt practic identice cu cele ale 1,25-dihidroxi-vitaminei D<sub>3</sub>. Efectele principale sunt creșterea concentrațiilor plasmatice de 1,25-dihidroxi-vitamină D<sub>3</sub> și, prin urmare, creșterea absorbției intestinale de calciu și fosfat, stimularea mineralizării osoase, scăderea concentrațiilor plasmatice de parathormon și scăderea resorbției osoase, cu efect analgezic în mialgii și ostealgii.

Insuficiența 1- $\alpha$ -hidroxilării renale determină scăderea producției endogene de 1,25-dihidroxi-vitamină D. Aceasta contribuie la tulburările metabolismului mineral, observate în numeroase afecțiuni, inclusiv osteopatii de cauză renală, hipoparatiroidism și rahitism dependent de vitamina D. Aceste tulburări, care necesită doze mari de vitamină D precursore pentru corecția lor, vor răspunde la doze mici de Alfacalcidol Heaton.

### *Efecte farmacodinamice*

Întârzierea răspunsului și dozele mari necesare în tratarea acestor tulburări cu vitamina D precursore fac dificilă ajustarea dozei. Acest fapt poate determina hipercalcemie neprevăzută, care poate necesita săptămâni sau luni până la remitere. Avantajul major al Alfacalcidol Heaton constă în instalarea mai rapidă a răspunsului, fapt care permite ajustarea mai precisă a dozei. În cazul apariției neintenționate a hipercalcemiei, aceasta se poate corecta în interval de câteva zile de la întreruperea tratamentului.

La pacienții cu insuficiență renală, administrarea de 1- $\alpha$ -hidroxi-vitamină D (1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub>) 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, viceversa, a dispărut în interval de 3 zile de la întreruperea acestuia.

Pacienții cu insuficiență renală cronică au prezentat concentrații serice crescute de calciu în interval de 5 zile de la administrarea de 1 $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> în doză de 0,5 – 1 micrograme pe zi. Pe măsura creșterii concentrațiilor serice de calciu, concentrațiile PTH-ului și ale fosfatazei alcaline au scăzut pînă la valori normale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Alfacalcidolul se absoarbe pasiv și aproape complet la nivelul intestinului subțire. De asemenea, 1 $\alpha$ -OH D<sub>3</sub> a produs creșteri ale concentrației plasmatice de fosfor anorganic, pe baza creșterii absorbției intestinale și a reabsorbției tubulare renale. Acest ultim efect este rezultatul supresiei PTH de către 1 $\alpha$ -OH D<sub>3</sub>. Efectul medicamentului asupra calciului a fost aproximativ dublu față de efectul asupra absorbției fosforului.

### *Metabolizare*

Alfacalcidolul este metabolizat rapid la nivel hepatic în 1,25-dihidroxi-vitamină D, metabolitul vitaminei D care acționează ca un factor reglator al metabolismului calciului și fosfatului. Deoarece această conversie este rapidă, efectele clinice ale Alfacalcidol Heaton și ale 1,25-dihidroxi-vitaminei D sunt similare.

### *Eliminare*

Timul 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, în cele din urmă, calcificări ale țesuturilor moi.

*Genotoxicitate:*

Alfacalcidolul nu este genotoxic.

*Toxicitate asupra funcției de reproducere:*

Nu s-au raportat efecte specifice ale alfacalcidolului asupra fertilității sau 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 FARMACOLOGICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Conținutul capsulei:

Acid citric anhidru

$\alpha$ -tocoferol racemic total

Galat de propil

Etanol anhidru

Ulei de arahide rafinat

Învelișul capsulei conține:

Gelatină

Glicerol

Sorbitol lichid parțial deshidratat (E 420)

Apă purificată

Trigliceride cu lanț mediu

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane cu 50, 90 și 100 capsule moi – 2 ani.

Flacoane cu 30 capsule moi – 3 ani.

Alfacalcidol Heaton 0,5 micrograme capsule moi trebuie utilizat în decurs de 90 zile de la deschiderea flaconului.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

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

Alfacalcidol Heaton 0,5 micrograme capsule moi va fi pus pe piață în:

Recipient alb opac din PEÎD, cu dispozitiv de închidere cu filet, din PEÎD, de culoare alb opac și cu sigiliu aplicat prin inducție, în ambalaje care conțin 30 și 50 capsule.

Recipient alb opac din PEÎD, cu dispozitiv de închidere cu filet, din PP, de culoare alb opac și cu sigiliu aplicat prin inducție, în ambalaje care conțin 90 și 100 capsule.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14, 14000, Prague 4,

Republica Cehă

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

10350/2017/01-04

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

Data primei autorizări – Noiembrie 2017

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2021