

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alfacalcidol Stada 0,25 micrograme capsule moi

Alfacalcidol Stada 0,5 micrograme capsule moi

Alfacalcidol Stada 1 microgram capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alfacalcidol Stada 0,25 micrograme capsule moi : fiecare capsulă moale conține alfacalcidol 0,25 micrograme.

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

Alfacalcidol Stada 1 micrograme capsule moi: fiecare capsulă moale conține alfacalcidol 1 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Alfacalcidol Stada 0,25 micrograme capsule moi : Capsulă gelatinoasă moale ovală, de culoare alb opac, conținând lichid limpede, incolor. Dimensiunea este de aproximativ  $9,5 \pm 1 \text{ mm} \times 5,5 \pm 1 \text{ mm}$

Alfacalcidol Stada 0,5 micrograme capsule moi: Capsulă gelatinoasă moale ovală, de culoare roz opac, conținând lichid limpede, incolor. Dimensiunea este de aproximativ  $9,5 \pm 1 \text{ mm} \times 5,5 \pm 1 \text{ mm}$

Alfacalcidol Stada 1 microgram capsule moi: Capsule gelatinoasă moale ovală, de culoare brun opac, conținând lichid limpede, incolor. Dimensiunea este de aproximativ  $9,5 \pm 1 \text{ mm} \times 5,5 \pm 1 \text{ mm}$

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Alfacalcidol Stada 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) Hiperparatiroidism secundar sever sau progresiv care duce la osteodistrofie renală la pacienții adulți cu insuficiență renală cronică moderată până la severă

b) Hipocalcemie prin hipoparatiroidism (postoperator, idiopatic) la adulți

c) Pseudo-deficit (dependent de D) rahitism și osteomalacie la copiii cu vârsta peste 6 ani și cu o greutate corporală > 20 kg, adolescenți și adulți

d) Rahitism hipofosfatic rezistent la vitamina D și osteomalacie la copiii cu vârsta peste 6 ani și cu o greutate corporală > 20 kg, adolescenți și adulți

## 4.2 Doze și mod de administrare

Pacienți adulți, adolescenți 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. Indicii de răspuns includ nivelurile plasmatiche de calciu, ALP, PTH, precum și investigații radiografice și histologice

Doza de alfacalcidol trebuie ajustată în funcție de determinările săptămânale ale concentrațiilor plasmatiche de calciu și fosfor. Doza zilnică de Alfacalcidol Stada poate fi crescută cu câte 0,25 - 0,5 micrograme.

Când doza este stabilită, nivelurile plasmatiche ale calciului, fosforului și creatininei trebuie monitorizate 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 alimentare care conțin calciu.

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 microgram pe zi.

În cazul apariției hipercalcemiei, tratamentul cu Alfacalcidol Stada 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.

### Mod de administrare:oral

Administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite, de preferință, cu apă.

Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

### Copii și adolescenți

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

Capsula nu trebuie mestecată sau zdrobită. În cazul copiii mici este posibil ca acestia să nu poată înghiți capsula și o formă alternativă de administrare, de exemplu picături orale, trebuie luate 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

În timpul tratamentului cu alfacalcidol, calciul plasmatic, fosfatul și creatinina 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 Stada poate apărea hipercalcemie. 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. Alfacalcidol poate fi apoi reluat cu o doză redusă (la jumătate din ultima doză utilizată) și monitorizarea continuă a calciului plasmatic. 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 pulmonare, deoarece acest lucru poate duce la boli cardiace.

Hipercalcemia asociată cu hiperfosfatemia crește riscul de calcificări metastatice. În bolile în care poate apărea hiperfosfatemia, de exemplu, funcția renală redusă, ar trebui utilizați agenți de legare a fosfatului.

Alfacalcidol Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, în care sensibilitatea vitaminei D este crescută datorită activității crescute de hidroxilare.

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

#### Copii și adolescenți

Alfacalcidol Stada 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. Nivelurile 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 inducere enzimatică care au ca rezultat o metabolizare crescută a alfacalcidolului. Pacienții care iau anticonvulsivante pot necesita doze mai mari de Alfacalcidol Stada.

#### Antiacide care conțin magneziu

Absorbția antiacidelor care conțin magneziu poate fi crescută de Alfacalcidol Stada, crescând riscul de hipermagneziemie.

#### Preparate care conțin aluminiu

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

### Sechestranti ai acizilor biliari

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

### Ulei de parafină/ulei mineral (utilizat ca laxativ)

Datorită 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

De asemenea, tratamentul cu rifampicină și izoniazidă poate 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.

### Medicamente digitale

Hipercalcemia la pacienții care iau medicamente digitale poate duce la aritmii cardiace. Prin urmare, monitorizarea nivelurilor de Ca și electrocardiograma (ECG) pot fi indicate în cazul tratamentului concomitent cu glicozide digitale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea alfacalcidolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Supradozajul de 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 Stada nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă 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/se abține de la terapia cu Alfacalcidol Stada ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie. Sugarii alăptați ai mamelor care utilizează alfacalcidol trebuie monitorizați îndeaproape pentru hipercalcemie. Trebuie luată în considerare o posibilă suplimentare a vitaminei D la copil.

### Fertilitate

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

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

Alfacalcidol Stada 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**

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt diferite reacții ale pielii, cum ar fi prurit și erupții cutanate, 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 în funcție de clasificarea pe sisteme și organe (SOC) MedDRA, iar reacțiile adverse individuale sunt enumerate începând cu cea 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  $< 1/1000$

<b>Foarte rare &lt; /10000 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:	Amețeli
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente:	Durere abdominală și disconfort abdominal
Mai puțin frecvente:	Diaree Vărsături Constipație Greață
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
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
<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:	Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) Nefrolitiază/Nefrocalcinoză
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Hipercalcemia se tratează prin oprirea administrării Alfacalcidol Stada .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, azot ureic din sânge crescut, albuminurie, hipercolesterolemie, transaminaze crescute, calcificare ectopică, nefrocalcinoză, hipertensiune arterială și aritmii cardiace.

În cazurile severe de hipercalcemie trebuie luate măsuri generale de susținere. Se menține pacientul bine hidratat prin perfuzie intravenoasă infuzie cu ser fiziologic (diureză forțată), se determină electroliții, calciul și indicii funcției renale; se evaluează anomaliiile electrocardiografice, în special la pacienții cu digitalice. Mai precis, trebuie luat în considerare tratamentul cu glucocorticosteroizi, diuretice de ansă, bisfosonați, calcitonină și eventual hemodializă 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

Modificările  $1\alpha$ -hidroxilării la nivel renal scad producția endogenă de 1,25-dihidroxitamina D. Acest aspect contribuie la tulburările metabolismului mineral întâlnite în mai multe afecțiuni, inclusiv boli renale osoase, hipoparatiroidism și rahitism dependent de vitamina D.

#### Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu insuficiență renală, 1-5 micrograme/zi de  $1\alpha$ -hidroxivitamina D au crescut absorbția intestinală de calciu și fosfor în funcție de doză. Acest efect a fost observat în decurs de 3 zile de la începerea medicamentului și, dimpotrivă, a fost inversat în 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 calciul seric a crescut, nivelurile de PTH și fosfatază alcalină au scăzut spre normal.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

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

#### Biotransformare și eliminare

Alfacalcidolul este metabolizat rapid la nivel hepatic în 1,25-dihidroxi-vitamina D. Acesta este metabolitul vitaminei D care acționează ca un factor reglator al metabolismului calciului și fosforului. Deoarece această conversie este rapidă, efectele clinice ale Alfacalcidol Stada și ale 1,25-dihidroxitaminei D sunt foarte asemănătoare. 1,25-dihidroxitamina D este transportată în sânge cu ajutorul unei proteine de transport specifice (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, în cele din urmă, calcificări ale țesuturilor moi.

#### Genotoxicitate și carcinogenitate:

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

#### 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 în model animal s-a demonstrat că dozele mari de vitamina D sunt teratogene.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Trigliceride cu lanț mediu

Butilhidroxianisol

Butilhidroxitoluen

#### Conținut capsulă:

Alfacalcidol Stada 0,25 micrograme capsule moi

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan

Apă purificată

Alfacalcidol Stada 0,5 micrograme capsule moi

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan

Oxid roșu de fer

Apă purificată

Alfacalcidol Stada 1 micrograme capsule moi

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan

Oxid negru de fer

Oxid roșu de fer

Apă purificată

Capsulele conțin următoarele culori:

Capsulele de 0,25 micrograme : dioxid de titan (E171)

Capsulele de 0,5 micrograme: dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fer (E172)

Capsulele de 1 microgram: oxid roșu de fer(E172) și oxid negru de fer (E172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.



### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

Alfacalcidol Stada sunt ambalate într-un blister din PVC-PVdC/Al și blister unidoză într-un ambalaj de carton.

Fiecare pachet conține

0,25 ug: 30, 30 x 1, 50, 50x1, 100 sau 100 x 1

0,50 ug: 30, 30 x 1, 50, 50x1, 100 sau 100 x 1

1 ug: 30, 30x1, 50, 50 x1, 90, 90x1, 100 sau 100x1

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**

STADA M&D SRL

Strada Elefterie Nr. 18, Parte A, etaj 1, cod poștal: 050525

Sector 5, București

România

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

15037/2023/01-06

15038/2023/01-06

15039/2023/01-08

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

Data ultimei autorizări: Iunie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023