

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

Alfacalcidol Gemax Pharma 0,5 micrograme capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține alfacalcidol 0,5 mcg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă).

Capsulă gelatinoasă moale, cu formă ovală, de culoare roz opac, conținând un lichid limpede, incolor (lungime $9,5 \pm 1$ mm și lățime $5,5 \pm 1$ mm).

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Alfacalcidol Gemax Pharma este indicat în toate afecțiunile în care există tulburări ale metabolismului calciului provocate de o afectare a 1- α -hidroxilării, cum se întâmplă în cazul scăderii funcției renale.

Principalele indicații sunt:

- osteodistrofie renală
- hiperparatiroidism (cu afecțiuni ale oaselor)
- hipoparatiroidism
- rahitism pseudocarențial (vitamino-D-dependent) și osteomalacie
- rahitism hipofosfatemic vitamino-D-rezistent și osteomalacie

Alfacalcidol Gemax Pharma este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta începând de la 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza inițială pentru toate indicațiile:

Adulți, adolescenți și copii ≥ 20 kg greutate corporală:	1 mcg/zi
Vârstnici:	0,5 mcg/zi
Copii de la vârsta de 6 ani și sub 20 kg greutate corporală:	0,05 mcg/kg/zi

Doza de Alfacalcidol Gemax Pharma trebuie ajustată ulterior în funcție de răspunsul biochimic pentru a se evita hipercalcemia. Indicatorii de evaluare a răspunsului includ concentrațiile plasmatice ale calciului (de preferință, corectate cu legarea de proteine), fosfatazei alcaline, hormonului paratiroidian, precum și investigațiile radiologice și histologice.

Concentrațiile plasmatice trebuie să fie măsurate inițial la intervale săptămânale. Doza zilnică de Alfacalcidol Gemax Pharma poate fi crescută cu câte 0,25-0,5 mcg. După stabilizarea dozei, măsurătorile pot fi efectuate la fiecare 2-4 săptămâni. Alfacalcidol Gemax Pharma nu este disponibil în concentrație de 0,25 mcg, dar pe piață există diferite medicamente care conțin 0,25 mcg.

Majoritatea pacienților adulți răspund la doze cuprinse între 1 și 3 mcg pe zi. În cazul în care există dovezi biochimice sau radiologice de vindecare osoasă (și la pacienții cu hipoparatiroidism atunci când se obțin concentrații plasmatice normale ale calciului), în general, doza trebuie scăzută.

Dozele de întreținere sunt cuprinse, în general, în intervalul de 0,25 până la 1 mcg pe zi. În cazul apariției hipercalcemiei, Alfacalcidol Gemax Pharma trebuie întrerupt până când calciul plasmatic revine la valoare normală (aproximativ 1 săptămână), apoi se reîncepe la jumătate din doza anterioară.

Osteodistrofie renală

Înainte și în timpul tratamentului cu Alfacalcidol Gemax Pharma, trebuie luată în considerare administrarea de medicamente de legare a fosfatului pentru prevenirea hiperfosfatemiei. Determinarea frecvență a calciului plasmatic este deosebit de importantă la pacienții cu insuficiență renală cronică, deoarece hipercalcemia prelungită poate agrava declinul funcției renale.

Hiperparatiroidism

La pacienții cu hiperparatiroidism primar sau terțiar, cărora urmează să li se efectueze paratiroidectomie, tratamentul preoperator cu Alfacalcidol Gemax Pharma timp de 2-3 săptămâni ameliorează durerea osoasă și miopatia, fără agravarea hipercalcemiei preoperatorii. Pentru a reduce hipocalcemia postoperatorie, tratamentul cu Alfacalcidol Gemax Pharma trebuie continuat până când concentrațiile plasmatice de fosfatază alcalină revin la normal.

Hipoparatiroidism

Hipocalcemia severă se corectează mai rapid cu doze mai mari de Alfacalcidol Gemax Pharma (de exemplu, 3-5 mcg) în asociere cu suplimente de calciu.

Rahitism pseudocarențial (vitamino-D-dependent) și osteomalacie

Doza recomandată este de 0,5 până la 2 mcg pe zi. Alfacalcidol trebuie să facă parte dintr-un tratament care include vitamina D, 25-hidroxivitamina D și 1 α -hidroxivitamina D.

Rahitism hipofosfatic vitamino-D-rezistent și osteomalacie

Tratamentul cu Alfacalcidol Gemax Pharma la doză normală ameliorează rapid miopatia, în cazul în care este prezentă, și crește retenția de calciu și fosfat. De asemenea, la unii pacienți pot fi necesare suplimente de fosfat.

Populații speciale

Insuficiență renală

Experiența cu administrarea de alfacalcidol la pacienții cu funcție renală afectată este limitată. Nu există date care să sugereze recomandări diferite de dozare la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Experiența cu administrarea de alfacalcidol la pacienții cu funcție hepatică afectată este limitată. Nu există date care să sugereze recomandări diferite de dozare la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Alfacalcidol Gemax Pharma nu trebuie utilizat la copiii sub 6 ani din cauza formei farmaceutice nepotrivite.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă. Administrarea în timpul mesei îmbunătățește absorbția.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipercalcemie, calcificare metastatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

În timpul tratamentului cu alfacalcidol, concentrațiile de calciu seric și fosfat seric trebuie monitorizate regulat, în special la copii, la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții cărora li se administrează doze mari. PTH, fosfataza alcalină și fosfații de calciu trebuie monitorizați conform indicațiilor clinice.

Hipercalcemie

La pacienții tratați cu alfacalcidol poate apărea hipercalcemie. Din acest motiv, pacienții trebuie să fie informați cu privire la simptomele clinice asociate cu hipercalcemia. Semnele hipercalcemiei sunt dureri musculare și osoase, slăbiciune musculară, confuzie, deshidratare, anorexie, oboseală, greață și vărsături, constipație, poliurie, transpirație, cefalee, polidipsie, hipertensiune arterială și somnolență.

Hipercalcemia poate fi corectată rapid prin întreruperea tratamentului până când concentrația plasmatică de calciu revine la normal (în aproximativ o săptămână). Tratamentul cu alfacalcidol poate fi apoi reînceput cu o doză redusă (jumătate din doza anterioară), cu monitorizarea calciului.

Pacienții cu concentrații plasmatice inițiale de calciu relativ crescute pot avea hiperparatiroidism autonom, deseori fără răspuns la Alfacalcidol Gemax Pharma. Pot fi indicate alte măsuri terapeutice.

Hipercalcemia prelungită poate agrava ateroscleroza, scleroza valvelor cardiace sau nefrolitiază și, prin urmare, trebuie evitată hipercalcemia prelungită atunci când alfacalcidol este utilizat la acești pacienți. A fost observată deteriorarea tranzitorie sau chiar de lungă durată a funcției renale. Alfacalcidol Gemax Pharma trebuie, de asemenea, utilizat cu prudență la pacienții cu calcificare a țesutului pulmonar, deoarece aceasta poate duce la afecțiuni cardiace.

Boli renale

La pacienții cu osteodistrofie renală sau funcție renală sever diminuată, un medicament de legare a fosfatului ar putea fi utilizat împreună cu alfacalcidol pentru a preveni creșterea fosfatului seric și potențiala calcificare metastatică.

Boli granulomatoase

Alfacalcidolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, la care sensibilitatea la vitamina D este crescută din cauza activității crescute de hidroxilare.

Medicamentul trebuie utilizat cu prudență în cazul următoarelor afecțiuni: calcificare, hipercalcemie, hipermagneziemie, hiperfosfatemie, alcaloză, litiază și nefrocalcinoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Glicozide digitalice

Utilizarea concomitentă a glicozidelor digitalice în prezența hipercalcemiei cauzate de administrarea vitaminei D crește potențialul de aritmii cardiace. Prin urmare, în cazul tratamentului concomitent cu glicozide digitalice pot fi indicate monitorizarea concentrațiilor de calciu, digitalice și electrocardiograma.

Diuretice tiazidice și preparate care conțin calciu

Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice sau a preparatelor care conțin calciu poate crește riscul de hipercalcemie. Este necesară monitorizarea concentrațiilor de calciu și electrocardiograma.

Alte preparate care conțin vitamina D

Utilizarea concomitentă a altor preparate care conțin vitamina D poate crește riscul de hipercalcemie. Utilizarea mai multor analogi ai vitaminei D este posibilă dacă un pacient este monitorizat.

Anticonvulsivante

Anticonvulsivantele (de exemplu, barbiturice, fenitoină, carbamazepină sau primidonă) au efecte de inducere enzimatică rezultând într-un metabolism crescut al alfacalcidolului. Pacienții care iau anticonvulsivante pot necesita doze mai mari de Alfacalcidol Gemax Pharma.

Antiacide care conțin magneziu

Absorbția antiacidelor care conțin magneziu poate fi îmbunătățită de alfacalcidol, crescând riscul de hipermagneziemie.

Preparate care conțin aluminiu

Alfacalcidolul 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.

Medicamente care cresc concentrația de fosfat

Administrarea concomitentă cu medicamente care cresc concentrația de fosfat poate duce la creșterea suplimentară a nivelului de fosfat, astfel încât pacienții trebuie monitorizați.

Secheștranți ai acizilor biliari

Administrarea orală concomitentă de secheștranți ai acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, poate afecta absorbția intestinală a alfacalcidolului oral. Alfacalcidol Gemax Pharma trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau la 4 până la 6 ore după administrarea secheștranților acizilor biliari pentru a minimiza riscul potențial de interacțiune.

Danazol

Danazolul poate crește efectele hipercalcemice ale alfacalcidolului, prin urmare poate fi necesară o ajustare a dozei de alfacalcidol în cazul administrării simultane.

Orlistat

Orlistatul poate reduce absorbția alfacalcidolului, rezultând o scădere a concentrației serice de alfacalcidol și potențial o scădere a eficacității. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de alfacalcidol în timpul administrării simultane.

Corticoizi

Corticosteroizii, cum ar fi prednisonul, pot afecta metabolismul vitaminei D și pot reduce concentrația vitaminei D.

Estrogeni

Efectul alfacalcidolului este crescut prin administrarea simultană a hormonilor estrogeni în timpul perimenopauzei și postmenopauzei.

Ulei de parafină/ulei mineral (utilizat ca laxativ)

Ca urmare a liposolubilității alfacalcidolului, acesta poate fi dizolvat în ulei de parafină, iar absorbția intestinală poate fi redusă. Se recomandă utilizarea altor tipuri de laxative sau cel puțin doze gradate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

O supradoză de vitamina D trebuie evitată în timpul sarcinii, deoarece hipercalcemia pe termen lung poate duce la retard fizic și mental, stenoză aortică supralvalvulară și retinopatie a fătului.

Prin urmare, Alfacalcidol Gemax Pharma nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu

potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Deși nu a fost stabilit, este probabil ca în laptele mamelor care alăptează tratate cu Alfacalcidol Gemax Pharma să se găsească cantități crescute de 1,25-dihidroxivitamina D. Acest lucru poate influența metabolismul calciului la sugar.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/sista tratamentul cu Alfacalcidol Gemax Pharma având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

În consecință, sugarii alăptați de mame care utilizează alfacalcidol trebuie monitorizați îndeaproape pentru hipercalcemie.

Fertilitatea

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

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

Alfacalcidolul nu are nicio influență sau are o influență directă neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care suferă de amețeli sau stări confuzionale cauzate de alfacalcidol nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt diferite reacții cutanate, cum ar fi pruritul și erupțiile cutanate, hipercalcemia, durerea/disconfortul gastrointestinal și hiperfosfatemia.

După punerea pe piață a fost raportată insuficiența renală.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și 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 $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$

Foarte rare $< 1/10\ 000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipercalcemie Hiperfosfatemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	Durere de cap
Rare	Amețeli
Tulburări oculare	
Foarte rare	Calcificări ale corneei
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Calcificări ale vaselor de sânge
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Dureri abdominale și disconfort

Mai puțin frecvente	Diaree Vărsături Constipație Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupții cutanate (au fost raportate diferite tipuri de erupții cutanate, cum ar fi erupții eritematoase, maculopapulare și pustuloase) Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Hipercalcemie
Mai puțin frecvente	Nefrolitiază/Nefrocalcinoză Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Oboseală/astenie/stare generală de rău Calcinoză

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

Administrarea excesivă de alfacalcidol poate duce la apariția hipercalcemiei (vezi pct. 4.4), cu toate acestea, efectul se inversează rapid după oprirea administrării.

În cazurile severe de hipercalcemie trebuie luate măsuri generale de susținere: menținerea pacientului bine hidratat prin perfuzie salină i.v. (diureză forțată), determinarea electroliților, indicilor de calciu și a funcției renale, evaluarea anomaliilor electrocardiografice, în special la pacienții care iau digitale. Mai precis, trebuie luat în considerare tratamentul cu glucocorticosteroizi, diuretice de ansă, bifosfonați, calcitonină și, eventual, hemodializă cu conținut scăzut de calciu.

În caz de intoxicație acută, administrarea de cărbune activ în suspensie apoasă poate fi benefică în scăderea absorbției. În plus, administrarea de ulei mineral poate accelera excreția fecală a alfacalcidolului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Alfacalcidolul este transformat rapid în ficat în 1,25-dihidroxitamina D. Acesta este un metabolit activ al vitaminei D, care acționează ca regulator al metabolismului calciului și fosfatului. Deoarece această transformare este rapidă, efectele clinice ale alfacalcidolului și ale 1,25-dihidroxitaminei D sunt foarte similare. Astfel, principalul mecanism de acțiune se bazează pe creșterea concentrației de 1,25- dihidroxivitamină D circulantă, crescând astfel absorbția calciului și fosfaților din intestin.

Mineralizarea osoasă este susținută, concentrația de hormon paratiroidian circulant este scăzută și resorbția osoasă este inhibată.

Eficacitate și siguranță clinică

Afectarea 1α -hidroxilării renale scade producția endogenă de 1,25-dihidroxitamina D. Aceasta contribuie la tulburările metabolismului mineral, observate în numeroase afecțiuni, inclusiv osteodistrofie renală, hipoparatiroidism și rahitism dependent de vitamina D. Aceste tulburări, care necesită doze mari de vitamina D precursore pentru corecția lor, vor răspunde la doze mici de alfacalcidol.

Întârzierea răspunsului și doza mare necesară în tratarea acestor tulburări cu vitamina D precursore fac dificilă ajustarea dozei. Acest lucru poate determina o hipercalcemie neprevăzută, care poate necesita săptămâni sau luni până la remitere. Avantajul major al alfacalcidolului este debutul mai rapid al răspunsului, fapt care permite titrarea mai precisă a dozei. În cazul apariției neintenționate a hipercalcemiei, aceasta poate fi inversată în câteva zile de la întreruperea tratamentului.

La pacienții cu insuficiență renală, administrarea a 1-5 $\mu\text{g}/\text{zi}$ de 1α -hidroxivitamină D (1α -OHD3) a crescut absorbția intestinală a calciului și fosforului, într-o manieră dependentă de doză. Acest efect a fost observat în decurs de 3 zile de la începerea administrării medicamentului și, invers, a fost inversat în decurs de 3 zile de la întreruperea acestuia.

Pacienții cu insuficiență renală cronică au prezentat concentrații serice crescute de calciu în decurs de 5 zile de la administrarea de 1α -OHD3 în doză de 0,5 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Pe măsură ce calciul seric a crescut, concentrațiile PTH-ului și ale fosfatazei alcaline au scăzut spre normal.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Alfacalcidolul se absoarbe pasiv și aproape complet la nivelul intestinului subțire. Deoarece alfacalcidolul este un analog al vitaminei D liposolubile, biodisponibilitatea este crescută de către alimente.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 8-18 ore.

Distribuție

Alfacalcidolul se leagă în mod extensiv de o proteină serică specifică de legare numită α -globulină.

Metabolizare

Alfacalcidolul este metabolizat rapid la nivelul ficatului în 1,25-dihidroxitamina D prin 25-hidroxilare catalizată de CYP-uri (CYP27A, CYP2D25 și CYP3A4).

Eliminare

Alfacalcidolul este excretat, în principal, în bilă și în fecale. Timpul de înjumătățire al alfacalcidolului este de aproximativ 4 ore. Efectele farmacologice durează 3-5 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică și subcronică

Toxicitatea non-clinică a alfacalcidolului este atribuită efectului cunoscut al vitaminei D al calcitriolului asupra homeostaziei calciului care este caracterizată prin hipercalcemie, hipercalcemie și, în cele din urmă, calcificarea țesuturilor moi.

Genotoxicitate

Alfacalcidolul nu este genotoxic. Potențialul său de a induce mutații inverse la tulpinile de *Salmonella typhimurium* a fost examinat folosind testul punctual și metodele de încorporare pe plăci concepute de Ames. Nu s-au înregistrat creșteri ale numărului de colonii reversibile nici în prezența, nici în absența activării metabolice. Alfacalcidolul a fost, de asemenea, testat pentru potențialul său de a induce mutații la nivelul locusului timidin kinazei în celulele de limfom de șoarece L5178Y cultivate, în

absența și în prezența activării metabolice. Acesta nu a indus nicio creștere relevantă din punct de vedere al dozei sau semnificativă din punct de vedere statistic a frecvenței coloniilor mutante.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au observat efecte specifice ale alfacalcidolului asupra fertilității sau comportamentului puilor la șobolan. În ceea ce privește dezvoltarea embriofetală, s-a observat toxicitate fetală (pierdere post implantare, dimensiune și greutate mai mică a puilor) la administrarea de doze suficient de mari pentru a provoca toxicitate la femele. În experimentele pe animale este cunoscut că dozele mari de vitamina D sunt teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trigliceride cu lanț mediu
Butilhidroxianisol (E320)
Butilhidroxitoluen (E321)

Înveliș capsulă:

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister alb opac PVC-PVdC/Al, în cutie din carton.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56, 60, 90, 98 sau 100 de capsule.
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

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15863/2025/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025