



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JANVIER 2020

alfacalcidol

UN ALFA 0,25 microgramme, capsule orale

UN-ALFA 0,5 microgramme, capsule molle

UN ALFA 1 microgramme, capsule orale

UN-ALFA 0,10 microgramme, solution buvable en gouttes

Maintien du remboursement

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement préventif et curatif de l'ostéodystrophie rénale, le traitement des rachitismes, l'ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante, les hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdisme, la prévention de l'hypocalcémie post-hypoparathyroïdectomie et l'hypocalcémie néonatale tardive (plus de précisions cf. page 2).

01 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/11/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1er juillet 2015, la Commission a considéré que le SMR d'UN-ALFA restait important dans les indications de l'AMM.

02 INDICATIONS

« 1) Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²).

L'ostéodystrophie rénale doit être radiologiquement évidente et/ou avec élévation des phosphatases alcalines et hypocalcémie < 95 mg/L (2,5 mmol/L).

2) Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale :

- chez l'enfant insuffisant rénal non hémodialysé,
- chez l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé :
 - uniquement en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié (augmentation franche de la PTH à deux fois la limite supérieure de la normale, cette dernière étant fonction du degré de l'insuffisance rénale),
 - et
 - après correction préalable de l'hyperphosphorémie ($\leq 1,50$ mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie.

3) Rachitismes pseudo-carenciels

4) Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P₀ 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D₃].

5) Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdisme.

6) Prévention de l'hypocalcémie post-hypoparathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire.

7) Hypocalcémie néonatale tardive. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/03/2012 au 30/11/2018.

► Des modifications du RCP sont survenues depuis l'avis précédent (cf. annexe). Elles concernent notamment les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ». Des associations font désormais l'objet de précautions d'emploi : diurétiques thiazidiques ou de préparations contenant du calcium, anticonvulsivants, préparations contenant de l'aluminium, chélateurs d'acides biliaires comme la cholestyramine.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile printemps 2019), le nombre de prescriptions d'UN ALFA est estimé à environ 185 000. Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans la prise en charge de l'hypoparathyroïdie.

05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur les situations cliniques nécessitant un traitement par alfacalcidol et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1er juillet 2015, la place d'UN-ALFA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 Service Médical Rendu

► Les situations cliniques nécessitant un traitement curatif par alfacalcidol se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie : l'ostéodystrophie rénale chez le patient urémique ; les rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistante et les rachitismes pseudocarentiels ; les hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes ; l'hypocalcémie néonatale tardive. Il en est de même pour les situations cliniques nécessitant un traitement préventif par alfacalcidol : en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire pour prévenir l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie et en cas d'insuffisance

¹ KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD); vol 7 issue 1.

rénale chez l'enfant et chez l'adulte (en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié), non hémodialysé, pour prévenir l'ostéodystrophie rénale.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'alfacalcidol reste important dans ces indications.

► UN-ALFA peut être utilisé comme traitement curatif ou préventif selon ses indications.

► Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

► L'intérêt d'UN-ALFA en termes de santé publique repose sur une population cible réduite, mais souffrant de pathologies graves. UN-ALFA est susceptible de contrôler l'hyperparathyroïdie secondaire et d'améliorer la survie dans l'insuffisance rénale terminale. Dans ses autres indications, UN-ALFA est un traitement de substitution permettant de compenser un déficit constitutif en calcitriol et ses conséquences.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par UN-ALFA reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

07 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 janvier 2020	
Présentations concernées	<u>UN ALFA 0,25 microgramme, capsule orale</u> B/30 (CIP : 34009 348 414 5 3) <u>UN-ALFA 0,5 microgramme, capsule molle</u> B/30 (CIP : 34009 347 616 3 8) <u>UN ALFA 1 microgramme, capsule orale</u> B/30 (CIP : 34009 348 415 1 4) <u>UN-ALFA 0,10 microgramme, solution buvable en gouttes</u> 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 326 084 2 3)	
Demandeur	Laboratoire LEO PHARMA	
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)	
AMM	AMM initiale : UN ALFA 0,25 µg et 1 µg, capsule molle : 11/12/1979 UN-ALFA 0,10 µg, solution buvable en gouttes : 10/01/1983 UN-ALFA 0,5 µg, capsule molle : 06/07/1998	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classement ATC	A	Voies digestives et métabolisme
	A11	Vitamines
	A11C	Vitamines A et D, association des deux incluses
	A11CC	Vitamine D et analogues
	A11CC03	alfacalcidol

09 ANNEXE

RCP DU 29 Février 2012 (UN-ALFA 1 microgramme, capsule molle)	RCP EN VIGUEUR DU 23 Janvier 2019 (UN-ALFA 1 microgramme, capsule orale)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
UN-ALFA 1 microgramme, capsule molle	UN-ALFA 1 microgramme, capsule m olle orale
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Alfacalcidol.....1µg Pour une capsule molle.	Alfacalcidol.....1 µg Pour une capsule m olle orale .
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Excipients à effet notoire : huile de sésame. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Capsule mole	Capsule m olle orale
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1. Indications thérapeutiques	4.1. Indications thérapeutiques
1) <u>Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale</u> chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m2). L'ostéodystrophie rénale doit être radiologiquement évidente et/ou avec élévation des phosphatases alcalines et hypocalcémie < 95 mg/L (2,5 mmol/L).	1) Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m2). L'ostéodystrophie rénale doit être radiologiquement évidente et/ou avec élévation des phosphatases alcalines et hypocalcémie < 95 mg/L (2,5 mmol/L).
2) <u>Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale:</u> <ul style="list-style-type: none"> • chez l'enfant insuffisant rénal non hémodialysé, • chez l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé: <ul style="list-style-type: none"> ○ uniquement en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié (augmentation franche de la PTH à deux fois la limite supérieure de la normale, cette dernière étant fonction du degré de l'insuffisance rénale), et ○ après correction préalable de l'hyperphosphorémie ($\leq 1,50$ mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie. 	2) Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale : <ul style="list-style-type: none"> • chez l'enfant insuffisant rénal non hémodialysé, • chez l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé: <ul style="list-style-type: none"> ○ uniquement en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié (augmentation franche de la PTH à deux fois la limite supérieure de la normale, cette dernière étant fonction du degré de l'insuffisance rénale), et ○ après correction préalable de l'hyperphosphorémie (\leq 1,50 mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie.

<p>3) Rachitismes pseudo-carentiels</p> <p>4) Rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de phosphate [et de 24,25 (OH)₂ vitamine D3].</p> <p>5) Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes.</p> <p>6) Prévention de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire.</p> <p>7) Hypocalcémie néonatale tardive.</p>	<p>3) Rachitismes pseudo-carentiels</p> <p>4) Rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de phosphate [et de 24,25 (OH)₂ vitamine D3].</p> <p>5) Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes.</p> <p>6) Prévention de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire.</p> <p>7) Hypocalcémie néonatale tardive.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>
<p><u>Posologie</u></p> <p>Ostéodystrophie rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Traitement curatif:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ chez l'adulte: 1 à 2 microgrammes/jour et l'enfant de plus de 20 kg, ○ chez l'enfant de moins de 20 kg: 1 microgramme/jour. <p>Il est néanmoins prudent de commencer le traitement par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,5 à 1 microgramme/jour chez l'adulte, ○ 0,05 microgramme/kg/jour chez l'enfant de moins de 20 kg. <p>La dose est ensuite éventuellement ajustée pour obtenir un produit phosphocalcique normal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Traitement préventif:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,5 à 1 microgramme/jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg, ○ 0,05 microgramme/kg/jour chez l'enfant de moins de 20 kg. <p>Rachitisme pseudo-carentiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 microgrammes/jour en traitement d'attaque, • 0,75 à 2 microgrammes/jour en traitement d'entretien, • 5 à 8 microgrammes/jour dans la forme avec alopecie en associant avec un supplément de phosphates. <p>Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 6 microgrammes/jour en associant avec un supplément de phosphates. 	<p><u>Posologie</u></p> <p>Ostéodystrophie rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement curatif: <ul style="list-style-type: none"> ○ chez l'adulte: 1 à 2 microgrammes/jour, ○ chez l'enfant de moins de 20 kg: 1 microgramme/jour. <p>Il est néanmoins prudent de commencer le traitement par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,5 à 1 microgramme/jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg, ○ 0,05 microgramme/kg/jour chez l'enfant de moins de 20 kg. <p>La dose est ensuite éventuellement ajustée pour obtenir un produit phosphocalcique normal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement préventif: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,5 à 1 microgramme/jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg, ○ 0,05 microgramme/kg/jour chez l'enfant de moins de 20 kg. <p>Rachitisme pseudo-carentiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 microgrammes/jour en traitement d'attaque, • 0,75 à 2 microgrammes/jour en traitement d'entretien, • 5 à 8 microgrammes/jour dans la forme avec alopecie en associant avec un supplément de phosphates. <p>Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 6 microgrammes/jour en associant avec un supplément de phosphates.

<p>Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 3 microgrammes/jour chez l'adulte comme chez l'enfant. <p>Hypocalcémie néonatale tardive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adapter en fonction de la surveillance quotidienne de la calcémie, habituellement 2 à 4 µg par jour répartis en 2 prises. <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie orale.</p> <p>Le conditionnement du médicament a été spécialement étudié pour en assurer au maximum la sécurité d'emploi et la bonne conservation. En particulier, le flacon est équipé d'un bouchon de sécurité, conçu pour éviter qu'un jeune enfant ne puisse l'ouvrir.</p> <p>Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les mâcher, ni les croquer.</p> <p>Conserver les capsules dans leur flacon, soigneusement rebouché après chaque usage, à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.</p>	<p>Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 3 microgrammes/jour chez l'adulte comme chez l'enfant. <p>Hypocalcémie néonatale tardive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adapter en fonction de la surveillance quotidienne de la calcémie, habituellement 2 à 4 µg par jour répartis en 2 prises. <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie orale.</p> <p>Le conditionnement du médicament a été spécialement étudié pour en assurer au maximum la sécurité d'emploi et la bonne conservation. En particulier, le flacon est équipé d'un bouchon de sécurité, conçu pour éviter qu'un jeune enfant ne puisse l'ouvrir.</p> <p>Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les mâcher, ni les croquer.</p> <p>Conserver les capsules dans leur flacon, soigneusement rebouché après chaque usage, à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie (> 2,60 mmol/L). • Hyperphosphorémie (sauf celle des hypoparathyroïdies) dont le seuil de diagnostic est variable avec l'âge : <ul style="list-style-type: none"> ○ 45 mg/L (1,5 mmol/L) chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans, ○ 60 - 54 - 51 mg/L (2,0 - 1,8 - 1,7 mmol/L) respectivement pour l'enfant de moins d'1 an, 1 - 3 ans et 4 - 10 ans, ○ chez l'adulte hémodialysé, la phosphorémie pré-dialytique optimale est 45 - 51 mg/L (1,5 - 1,7 mmol/L) et en DPCA (< 1 - 1,5 mmol/L). 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie (> 2,60 mmol/L). • Hyperphosphorémie (sauf celle des hypoparathyroïdies) dont le seuil de diagnostic est variable avec l'âge : <ul style="list-style-type: none"> ○ 45 mg/L (1,5 mmol/L) chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans, ○ 60 - 54 - 51 mg/L (2,0 - 1,8 - 1,7 mmol/L) respectivement pour l'enfant de moins d'1 an, 1 - 3 ans et 4 - 10 ans, ○ chez l'adulte hémodialysé, la phosphorémie pré-dialytique optimale est 45 - 51 mg/L (1,5 - 1,7 mmol/L) et en DPCA (< 1 - 1,5 mmol/L). • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Hypercalcémie
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p>

L'hyperparathyroïdisme autonomisé (primaire ou tertiaire) et les ostéomalacies par intoxication à l'aluminium ne sont pas justiciables d'un traitement par l'alfacalcidol.

Précautions d'emploi

La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique.

Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium, les phosphatases alcalines sériques et la calciurie chez le sujet non dialysé.

La surveillance sera plus fréquente:

- pendant la période d'établissement de la posologie utile,
- au moment où l'efficacité du traitement se traduit par une diminution des phosphatases alcalines ou une amélioration radiologique nette: les doses requises pour le traitement des troubles osseux doivent alors généralement être diminuées.

Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hypercalciurie.

~~L'hyperparathyroïdisme autonomisé (primaire ou tertiaire) et les ostéomalacies par intoxication à l'aluminium ne sont pas justiciables d'un traitement par l'alfacalcidol.~~

Précautions d'emploi

~~La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique.~~

~~Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium, les phosphatases alcalines sériques et la calciurie chez le sujet non dialysé.~~

~~La surveillance sera plus fréquente:~~

- ~~• pendant la période d'établissement de la posologie utile,~~
- ~~• au moment où l'efficacité du traitement se traduit par une diminution des phosphatases alcalines ou une amélioration radiologique nette: les doses requises pour le traitement des troubles osseux doivent alors généralement être diminuées.~~

~~Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hypercalciurie.~~

Mises en garde spéciales

- Une hypercalcémie peut apparaître chez les patients traités par UN-ALFA qui doivent être informés des signes cliniques de l'hypercalcémie. Les signes cliniques d'une hypercalcémie sont l'anorexie, la fatigue, les nausées et les vomissements, la constipation ou la diarrhée, une polyurie, des sueurs, des céphalées, une polydipsie, l'hypertension, la somnolence et les vertiges.
- L'hypercalcémie peut être rapidement corrigée en interrompant le traitement jusqu'à ce que la calcémie revienne à la normale (en une semaine environ). UN-ALFA peut être alors à nouveau administré à une dose réduite (la moitié de la dose précédente) en surveillant le calcium.
- Une hypercalcémie prolongée peut aggraver une athérosclérose, une sclérose valvulaire cardiaque ou une néphrolithiase ; aussi doit-on éviter toute hypercalcémie prolongée lors de l'utilisation d'UN-ALFA chez ces patients. Une dégradation temporaire voire durable de la fonction rénale a été observée. UN-ALFA doit également être utilisé avec prudence chez les

	<p>patients présentant une calcification des tissus pulmonaires en raison de possibles répercussions cardiaques de cette affection.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ce médicament contient de l'huile de sésame et peut provoquer des réactions allergiques sévères. <p>Précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours du traitement par UN-ALFA, la calcémie et la phosphorémie doivent être surveillées régulièrement. La PTH, les phosphatases alcalines, la créatinine, la calciurie (chez le patient non dialysé) et le produit phosphocalcique doivent être surveillés si cela est cliniquement indiqué. • Chez les patients atteints d'une ostéodystrophie rénale ou dont la fonction rénale est gravement altérée, un chélateur du phosphore peut être associé à l'alfacalcidol afin d'empêcher une augmentation de la phosphorémie et l'apparition de calcifications métastatiques. • UN-ALFA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de pathologies granulomateuses, telles qu'une sarcoïdose, dans lesquelles la sensibilité à la vitamine D augmente du fait de l'augmentation de l'activité d'hydroxylation. • En cas d'hypercalcémie secondaire à l'administration de vitamine D, l'utilisation concomitante de glycosides digitaliques augmente le risque d'arythmie cardiaque.
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Association à prendre en compte :</p> <p>+ Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Association à prendre en compte :</p> <p>+ Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.</p> <p>Association déconseillée</p> <p>L'utilisation concomitante de préparations contenant de la vitamine D peut augmenter le risque d'hypercalcémie. L'utilisation de plusieurs analogues de la vitamine D doit être évitée.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques ou de préparations contenant du calcium peut augmenter le risque d'hypercalcémie. Dans ce cas, la calcémie doit être surveillée.</p>

	<p>Les anticonvulsivants (par exemple, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine ou la primidone) sont des inducteurs enzymatiques qui entraînent une augmentation du métabolisme de l'alfacalcidol. Les patients sous anticonvulsivants peuvent nécessiter des doses plus importantes d'UN-ALFA.</p> <p>UN-ALFA peut augmenter la concentration d'aluminium dans le sang. Les patients prenant des préparations contenant de l'aluminium (par exemple, hydroxyde d'aluminium, sucralfate) doivent être surveillés afin de détecter tout signe de toxicité associée à l'aluminium.</p> <p>L'administration concomitante de chélateurs d'acides biliaires comme la cholestyramine peut entraver l'absorption intestinale des formulations orales d'UN-ALFA. UN-ALFA doit être administré au moins 1 heure avant, ou 4 à 6 heures après la prise de chélateurs d'acides biliaires afin de réduire le risque potentiel d'interaction.</p> <p>Association à prendre en compte</p> <p>Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.</p> <p>La prise concomitante d'antiacides contenant du magnésium peut augmenter le risque d'hypermagnésémie.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p>
<p><u>Grossesse</u></p> <p>La vitamine D, lorsqu'elle est hydroxylée, ne peut être administrée pendant la grossesse que dans le cadre d'un traitement curatif (voir rubrique 4.1).</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>En raison de l'absence de données, il est préférable de n'utiliser ce produit chez la femme en cours d'allaitement qu'après avoir mis en balance les avantages attendus d'une part et l'éventuel risque thérapeutique d'autre part.</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>La vitamine D, lorsqu'elle est hydroxylée, ne peut être administrée pendant la grossesse que dans le cadre d'un traitement curatif (voir rubrique 4.1).</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>En raison de l'absence de données, il est préférable de n'utiliser ce produit chez la femme en cours d'allaitement qu'après avoir mis en balance les avantages attendus d'une part et l'éventuel risque thérapeutique d'autre part.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Il existe des données limitées sur l'utilisation d'alfacalcidol chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.</p>

	<p>UN-ALFA n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf nécessité absolue car l'hypercalcémie au cours de la grossesse peut entraîner des anomalies congénitales chez l'enfant. La prudence est de rigueur chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Allaitement</p> <p>L'alfacalcidol est excrété dans le lait maternel. La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par UN-ALFA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.</p> <p>Les enfants allaités nés de mères sous alfacalcidol doivent être étroitement surveillés pour détecter une éventuelle hypercalcémie.</p> <p>Fertilité</p> <p>Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet de l'alfacalcidol sur la fertilité. Une étude pré-clinique n'a pas montré d'effet sur la fertilité chez le rat.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.</p> <p>UN-ALFA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, le patient doit être informé que des vertiges peuvent survenir pendant le traitement et qu'il doit en tenir compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'insuffisant rénal: le risque majeur de l'alfacalcidol est l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie entraînant des calcifications des tissus mous (cornée, conjonctives, peau, vaisseau, reins) pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital. • Chez l'hypoparathyroïdien et l'hypophosphatémique vitamino-résistant non insuffisant rénal: le risque est, ici, celui de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie. Il peut être prévenu par l'arrêt de l'alfacalcidol quand la calciurie dépasse 6 mg/kg/24 h. 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'insuffisant rénal: le risque majeur de l'alfacalcidol est l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie entraînant des calcifications des tissus mous (cornée, conjonctives, peau, vaisseau, reins) pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital. • Chez l'hypoparathyroïdien et l'hypophosphatémique vitamino-résistant non insuffisant rénal: le risque est, ici, celui de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie. Il peut être prévenu par l'arrêt de l'alfacalcidol quand la calciurie dépasse 6 mg/kg/24 h.

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse regroupée des données issues d'études cliniques et des notifications spontanées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont diverses réactions dermatologiques telles que le prurit et l'éruption cutanée, l'hypercalcémie, la douleur/gêne gastro-intestinale et l'hyperphosphorémie.

Une insuffisance rénale a été rapportée après la commercialisation du produit.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification MedDRA par système-organe (SOC) et les effets indésirables individuels sont répertoriés en commençant par les effets les plus fréquemment rapportés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant :

Très fréquent $\geq 1/10$
 Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$
 Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
 Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
 Très rare $< 1/10\ 000$

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercalcémie Hyperphosphorémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Confusion
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Doleur et gêne abdominale
Peu fréquent	Diarrhées, Vomissements, Constipation, Nausée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie

	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Eruption cutanée* Prurit</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections du rein et des voies urinaires</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypercalciurie</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) Néphrolithiase/Néphrocalcinose</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Fatigue/asthénie/malaise Calcinose.</td> </tr> </table> <p>*Divers types d'éruptions cutanées ont été rapportés tels que l'érythème, l'éruption maculopapulaire et l'éruption pustuleuse.</p> <p>Population pédiatrique Le profil de sécurité observé est le même pour les enfants et les adultes.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.</p>	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Fréquent	Eruption cutanée* Prurit	Affections du rein et des voies urinaires		Fréquent	Hypercalciurie	Peu fréquent	Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) Néphrolithiase/Néphrocalcinose	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Peu fréquent	Fatigue/asthénie/malaise Calcinose.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané															
Fréquent	Eruption cutanée* Prurit														
Affections du rein et des voies urinaires															
Fréquent	Hypercalciurie														
Peu fréquent	Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) Néphrolithiase/Néphrocalcinose														
Troubles généraux et anomalies au site d'administration															
Peu fréquent	Fatigue/asthénie/malaise Calcinose.														
<p>4.9. Surdosage</p> <p>Si une hypercalcémie légère survient, elle peut être rapidement corrigée par simple arrêt du traitement. La normalisation de la calcémie demande environ une semaine.</p> <p>L'hypercalcémie sévère en cas de surdosage massif impose l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Si une hypercalcémie légère survient, elle peut être rapidement corrigée par simple arrêt du traitement. La normalisation de la calcémie demande environ une semaine.</p> <p>L'hypercalcémie sévère en cas de surdosage massif impose l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs.</p> <p>Une prise excessive de UN-ALFA peut entraîner une hypercalcémie, toutefois l'effet est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, après environ une semaine.</p>														

	<p>Dans les cas graves d'hypercalcémie, des mesures générales doivent être prises : maintenir une bonne hydratation du patient par perfusion de solution saline (afin de forcer la diurèse), mesurer les taux d'électrolytes, de calcium et les indices de la fonction rénale, évaluer les anomalies électrocardiographiques, notamment chez les patients sous digitaliques. Un traitement plus spécifique par glucocorticostéroïdes, diurétiques de l'anse, biphosphonates, calcitonine et éventuellement hémodialyse à faible teneur en calcium peut être envisagé.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p>
<p>DERIVE DI-HYDROXYLE DE LA VITAMINE D / HEMODIALYSE</p> <p>(Classe ATC : H : hormones et métabolisme calcique)</p> <p>L'<u>alfacalcidol</u> (1-alfa hydroxycholécalficérol) est un composé de synthèse précurseur du calcitriol car se transformant en 1,25 (OH)₂ cholécalficérol ou 1,25 (OH)₂ vitamine D3 par hydroxylation en 25 au niveau du foie.</p> <p>Ses propriétés pharmacodynamiques sont donc celles du calcitriol.</p> <p>Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D, responsable direct de ses effets :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'intestin où il stimule l'absorption intestinale du calcium, du phosphore et du magnésium, • au niveau du rein où il stimule la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore, • au niveau de l'os où il potentialise l'action ostéolytique de la PTH, • au niveau des glandes parathyroïdes où il diminue la synthèse de la PTH en diminuant la transcription de son gène. <p>Ainsi le calcitriol favorise la rétention par l'organisme du calcium, du phosphore et du magnésium, entraînant une élévation de ces ions dans le plasma. Cette élévation est d'autant plus importante que la fonction rénale est diminuée car tous ces ions sont d'abord filtrés pour être excrétés dans les urines.</p> <p>La fenêtre thérapeutique chez l'insuffisant rénal est ainsi relativement étroite surtout chez l'adulte dont le remodelage osseux (et donc le pouvoir tampon de l'os vis à vis des fluctuations de ces ions) est beaucoup plus faible que celui de l'enfant (3% contre 25%).</p>	<p>DERIVE DI-HYDROXYLE DE LA VITAMINE D / HEMODIALYSE</p> <p>(Classe ATC : H : hormones et métabolisme calcique)</p> <p>L'<u>alfacalcidol</u> (1-alfa hydroxycholécalficérol) est un composé de synthèse précurseur du calcitriol car se transformant en 1,25 (OH)₂ cholécalficérol ou 1,25 (OH)₂ vitamine D3 par hydroxylation en 25 au niveau du foie.</p> <p>Ses propriétés pharmacodynamiques sont donc celles du calcitriol.</p> <p>Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D, responsable direct de ses effets :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au niveau de l'intestin où il stimule l'absorption intestinale du calcium, du phosphore et du magnésium, • au niveau du rein où il stimule la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore, • au niveau de l'os où il potentialise l'action ostéolytique de la PTH, • au niveau des glandes parathyroïdes où il diminue la synthèse de la PTH en diminuant la transcription de son gène. <p>Ainsi le calcitriol favorise la rétention par l'organisme du calcium, du phosphore et du magnésium, entraînant une élévation de ces ions dans le plasma. Cette élévation est d'autant plus importante que la fonction rénale est diminuée car tous ces ions sont d'abord filtrés pour être excrétés dans les urines.</p> <p>La fenêtre thérapeutique chez l'insuffisant rénal est ainsi relativement étroite surtout chez l'adulte dont le remodelage osseux (et donc le pouvoir tampon de l'os vis à vis des fluctuations de ces ions) est beaucoup plus faible que celui de l'enfant (3% contre 25%).</p>

<p>Au total, l'alfacalcidol normalise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.</p> <p>Il élève à la fois la calcémie et la phosphorémie. Il n'abaisse les taux élevés de l'hormone parathyroïdienne que si l'hyperphosphorémie est prévenue par l'augmentation des doses d'hydroxyde d'aluminium.</p> <p>L'action pharmacologique se manifeste rapidement et proportionnellement à la dose.</p>	<p>Au total, l'alfacalcidol normalise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.</p> <p>Il élève à la fois la calcémie et la phosphorémie. Il n'abaisse les taux élevés de l'hormone parathyroïdienne que si l'hyperphosphorémie est prévenue par l'augmentation des doses d'hydroxyde d'aluminium.</p> <p>L'action pharmacologique se manifeste rapidement et proportionnellement à la dose.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>L'alfacalcidol est le premier précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D3.</p> <p>Dans l'organisme, la vitamine D3 est normalement transformée en 25 (OH) D3, principalement au niveau hépatique, puis en 1-alpha 25 (OH)2 D3 (métabolite actif) par la 1-alpha hydroxylase rénale.</p> <p>La molécule d'alfacalcidol comportant l'hydroxyle en position 1-alpha est directement convertie en 1-alpha 25 (OH)2 D3, même dans les cas où la 1-alpha hydroxylase rénale est inopérante.</p> <p>Son absorption par voie orale est complète. La conversion métabolique est totale dans un délai de 12 heures.</p> <p>La demi-vie d'élimination plasmatique du 1-alpha 25 (OH) D3 est d'environ 24 heures.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>L'alfacalcidol est le premier précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D3.</p> <p>Dans l'organisme, la vitamine D3 est normalement transformée en 25 (OH) D3, principalement au niveau hépatique, puis en 1-alpha 25 (OH)2 D3 (métabolite actif) par la 1-alpha hydroxylase rénale.</p> <p>La molécule d'alfacalcidol comportant l'hydroxyle en position 1-alpha est directement convertie en 1-alpha 25 (OH)2 D3, même dans les cas où la 1-alpha hydroxylase rénale est inopérante.</p> <p>Son absorption par voie orale est complète. La conversion métabolique est totale dans un délai de 12 heures.</p> <p>La demi-vie d'élimination plasmatique du 1-alpha 25 (OH) D3 est d'environ 24 heures.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients</p> <p>Huile de sésame, tout-<i>rac</i>-α-tocophérol.</p> <p>Composition de l'enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol, sorbate de potassium (E202), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172).</p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients</p> <p>Huile de sésame, tout-<i>rac</i>-α-tocophérol.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la capsule</u> : Gélatine, glycérol, sorbate de potassium (E202), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).</p>
<p>6.2. Incompatibilités</p> <p>Sans objet.</p>	<p>6.2. Incompatibilités</p> <p>Sans objet.</p>

6.3. Durée de conservation 2 ans.	6.3. Durée de conservation 2 ans. 3 ans.
6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.	6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 30 capsules en flacon (verre brun). 30 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 30 capsules en flacon (verre brun). 30 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES LEO 2, rue René Caudron 78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES LEO 2 RUE RENE CAUDRON 78960 VOISINS LE BRETONNEUX FRANCE
8. NUMEROS(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ <ul style="list-style-type: none"> • 323 243-2 : 30 capsules en flacon (verre brun). • 348 415-1 : 30 capsules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium). 	8. NUMEROS(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ <ul style="list-style-type: none"> • 323 243-2 : 30 capsules en flacon (verre brun). • 348 415-1 : 30 capsules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium). • 34009 323 243 2 3 : 30 capsules en flacon (verre brun). • 34009 348 415 1 4 : 30 capsules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 11 décembre 1979.	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 11 décembre 1979 Date de dernier renouvellement : 30 octobre 2010
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 29 février 2012.	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 29 février 2012. 23 janvier 2019

11. DOSIMETRIE	11. DOSIMETRIE
Sans objet.	Sans objet.
12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES
Sans objet.	Sans objet.
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
Liste I.	Liste I