1-Alpha Leo

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

1-Alpha LEO 0,25 microgrammes capsules, molle
1-Alpha LEO 1 microgrammes capsules, molle
1-Alpha LEO 2 microgrammes/ml solution buvable en gouttes
1-Alpha LEO I.V. 1 microgrammes/0,5 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:

1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, molle: chaque capsule contient 0,25 µg alfacalcidol
1-Alpha LEO 1 µg capsules, molle: chaque capsule contient 1 µg alfacalcidol
1-Alpha LEO 2 µg/ml solution buvable en gouttes: 1 ml contient 2 µg alfacalcidol
1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, solution injectable: chaque ampoule contient 1 µg alfacalcidol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Capsules, molle. Capsules colorées crème, opaque, elliptique de 0,25 µg et capsules brunes, opaque, elliptique de 1 µg.
- Solution buvable en gouttes. Solution incolore, peu claire à claire.
- Solution injectable, voie intraveineuse. Solution incolore, claire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Capsules, solution buvable en gouttes
Affections osseuses dans lesquelles le facteur responsable peut être une diminution de la production de 1,25-dihydroxy-vitamine D dans les reins :
- Ostéodystrophie rénale
- Rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant
- Prévention de l'ostéodystrophie rénale uniquement chez l'enfant insuffisant rénal (mais non chez l'adulte)
- Prévention de l'hypocalcémie postparathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire
- Hypoparathyroïdie et pseudohypoparathyroïdie
- Rachitisme néonatal (1 ALPHA LEO gouttes 2 µg/ml)

Traitement de l'ostéoporose : ostéoporose post-ménopausique, ostéoporose sénile, ostéoporose induite par corticoïdes.

Solution injectable.
Perturbations du métabolisme phospho-calcique suite à une production réduite de 1,25-dihydroxy-vitamine D chez des patients en hémodialyse à long terme. La solution I.V. est destinée uniquement à l'usage en cas de trouble du métabolisme phospho-calcique suite à une production réduite de 1,25-dihydroxy-vitamine D chez des patients en hémodialyse à long terme.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose optimale journalière de 1-ALPHA LEO devra être déterminée individuellement pour chaque patient en se basant sur les concentrations sériques en calcium et en phosphates.
La réponse biochimique au traitement se manifeste par une élévation du calcium plasmatique, une diminution du taux de la parathormone et une diminution progressive du taux des phosphatases alcalines (dans les affections s'accompagnant d'une altération de ces paramètres).

La normalisation des paramètres biochimiques peut prendre quelques mois et de longues périodes de traitement peuvent aussi être nécessaires avant qu'une amélioration des lésions osseuses puisse être constatée radiologiquement ou histologiquement.
L'amélioration des symptômes cliniques tels que myalgies et douleurs osseuses apparaît le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.

1. ADULTES
Capsules et solution buvable en gouttes
- *Ostéodystrophie rénale*
La dose de départ usuelle est de 0,5 à 1 µg par jour.
La dose usuelle d'entretien (déterminée en fonction des valeurs plasmatiques de calcium et de phosphates) est comprise entre 0,5 et 2 µg par jour.
L'état d'équilibre est obtenu après 7 jours à 3 semaines; il convient alors de contrôler le taux sérique de calcium et de phosphates ainsi que celui des phosphatases alcalines. La posologie sera réduite dès que ces taux seront revenus à la normale.

- *Hypoparathyroïdie et pseudohypoparathyroïdie*
1 à 3 µg par jour.

- *Ostéoporose*
La dose de départ usuelle est de 0,5 µg par jour.
La dose d'entretien usuelle (déterminée en fonction de la réponse clinique, des valeurs plasmatiques de calcium et de phosphates) est inférieure à 1 µg par jour.
La dose préconisée de 0,5 à 1 µg par jour ne peut être dépassée.

Solution injectable
Lors de l'instauration du traitement par 1- ALPHA LEO I.V., il est nécessaire de contrôler très fréquemment les paramètres biochimiques et en particulier la calcémie et la phosphatémie afin d'établir une posologie sûre pour chaque patient individuel.

Bien agiter les ampoules avant l'emploi.

- *Hémodialyse*
La dose doit être administrée à la fin de chaque dialyse via la tubulure de retour de l'appareil d'hémodialyse.
La dose initiale usuelle est de 1 µg par dialyse.
La dose maximale recommandée est de 6 µg par dialyse avec un maximum de 12 µg par semaine.

2. ENFANTS

Capsules et solution buvable en gouttes
- *Ostéodystrophie rénale*
La dose usuelle de départ est comprise entre 0,04 et 0,08 µg par kg de poids corporel et par jour. La dose d'entretien est ensuite adaptée en fonction des paramètres biochimiques. Elle se situe en général entre 0,25 et 1 µg par jour.
Les enfants semblent tolérer des doses relativement plus importantes que les adultes et parfois, le traitement peut nécessiter la dose complète de l'adulte.

- *Prévention de l'ostéodystrophie rénale*
Enfants de plus de 20 kg : 0,5 à 1 µg/jour.
Enfants de moins de 20 kg : 0,05 µg/kg/jour.

- *Hypoparathyroïdie et pseudohypoparathyroïdie*
La dose de départ usuelle se situe entre 2 et 4 µg par jour.
La dose d'entretien, basée sur les paramètres biochimiques, se situe aux environs de 1 µg par jour.

Rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant
La dose usuelle de départ se situe entre 0,04 et 0,08 µg par kg et par jour.
La dose d'entretien, basée sur les paramètres biochimiques, se situe entre 1 et 6 µg par jour. Le traitement est habituellement associé à un supplément de phosphates.
En cas d'alopécie associée, les doses sont plus élevées et peuvent aller jusqu'à 8 µg par jour.

- *Rachitisme néonatal (1- ALPHA LEO gouttes 2 µg/ml).*
La dose usuelle est de 2 à 4 µg/jour.

4.3 Contre-indications

• Hypercalcémie
• Hypermagnésémie
• Hyperphosphatémie (sauf celles accompagnant les hypoparathyroïdies)
• Hypersensibilité à l'un des constituants

Solution injectable
• - Ne pas utiliser chez des patients sous hémodialyse chronique présentant une forme dite tertiaire d'hyperparathyroïdie (hyperparathyroïdie secondaire avec évolution vers une autonomie de la fonction parathyroïde)
• Hypersensibilité connue au propylèneglycol.

4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

La conduite du traitement impose la surveillance très régulière (bimensuelle pendant les 2 premiers mois de traitement) de la calcémie et de la phosphatémie. Il faudra également doser régulièrement la créatinine, le magnésium, les phosphatases alcalines sériques et, en cas d'absence d'insuffisance rénale, la calciurie.

La surveillance devra être plus fréquente :
• pendant la période d'établissement de la posologie d'entretien
• 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
• en cas de traitement concomitant par digitaliques cardiotoniques (comme une hypercalcémie peut donner lieu à des arythmies chez ces patients)
• lors de l'administration de 1- ALPHA LEO par voie I.V.

Il est admis qu'en cas de fonction rénale normale, l'hypercalcémie est précédée par une augmentation de la calciurie. Celle-ci est détectée actuellement de manière fiable par la détermination du rapport Ca urinaire/créatinine urinaire, ce qui rend superflue la collecte des urines de 24 h.
L'hypercalciurie, surtout en cas d'antécédent de lithiase rénale, est une contre-indication relative.
Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphatémie et d'une hypercalciurie.
En cas d'hypercalcémie, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les taux sériques de calcium soient normalisés (après environ une semaine) et ensuite repris à dose réduite (la moitié de la dose précédente).

Chez de patients traités avec 1- ALPHA LEO, une hypercalcémie peut se produire. Pour cette raison les patients doivent être informés des symptômes cliniques d'hypercalcémie.
Les premiers signes d'hypercalcémie sont polyurie, polydipsie, faiblesse, céphalées, nausées, bouche sèche, constipation, douleurs musculaires et osseuses et goût métallique.

Pour garder le taux sérique de phosphates à un niveau acceptable, un agent liant le phosphate peut être utilisé chez les patients avec une affection osseuse rénale.

Un certain nombre de patients sous hémodialyse chronique, présentant une hyperparathyroïdie secondaire avérée de longue date peuvent manifester une tendance à l'autonomie de la fonction parathyroïde (hyperparathyroïdie tertiaire), chez ces patients, l'administration de 1- ALPHA LEO peut aggraver de manière importante une hypercalcémie existante ou rendre manifeste une hypercalcémie latente.

1- ALPHA LEO I.V. ne peut être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue au propylèneglycol.

En cas d'utilisation de doses trop élevées de 1- ALPHA LEO, les risques d'hypervitaminose sont plus importants que pour les thérapies par la vitamine D3, étant donné que les mécanismes de rétrocontrôle de la production de 1,25-dihydroxy-vitamine D3 sont court-circuités. Il est nécessaire de contrôler soigneusement la calcémie chez les patients souffrant d'une forme courante d'ostéoporose et traités par l'alfacalcidol en ambulatoire.

1-Alpha LEO solution buvable en gouttes
Le produit contient du sorbitol. La dose préconisée dans le rachitisme néonatal (2 à 4 µg/jour) absorbe par administration de 1- ALPHA LEO gouttes (2 µg/ml) 452 à 904 mg de sorbitol.

La prudence est conseillée chez les patients avec des calculs rénaux.

Tenir hors de la portée et la vue des enfants.

4.5 Interactions avec d’autred médicaments et autres formes d’interactions

- La colestyramine et le colestipol peuvent, comme pour toutes les vitamines liposolubles, diminuer l'absorption intestinale de 1- ALPHA LEO. En conséquence, les patients seront avertis qu'ils doivent respecter un intervalle aussi long que possible entre les deux médications. De même, en cas d'administration simultanée de paraffine liquide, la résorption intestinale de 1- ALPHA LEO peut être diminuée.

- L'administration concomitante de diurétiques de type thiazidique chez des patients présentant de l'hypoparathyroïdie peut provoquer une hypercalcémie transitoire, soit se résolvant spontanément, soit nécessitant l'arrêt du traitement par 1- ALPHA LEO.

- Un traitement simultané par phénobarbital et par hydantoïnes (et probablement également d'autres substances inductrices des enzymes) peut inhiber l'hydroxylation en position 25 et par conséquent la transformation de 1- ALPHA LEO en métabolite physiologiquement actif. En conséquence, une dose plus élevée peut être requise.

- Les corticostéroïdes peuvent inhiber l'action de 1- ALPHA LEO.

- L'administration concomitante de 1- ALPHA LEO et de glycosides digitaliques nécessite une surveillance particulière de la calcémie : l’effet arythmogène des glycosides cardiotoniques peut être potentialisé en cas d'hypercalcémie.

4.6 Grossesse et allaitement

Une hypercalcémie pendant la grossesse peut se traduire par des anomalies foetales telles que sténose aortique, rétinopathie, retard du développement mental ou physique. L'hypercalcémie chez la mère peut également provoquer une diminution des concentrations circulantes de parathormone chez le nouveau-né avec pour conséquence une hypocalcémie, de la tétanie et des convulsions.
La sécurité d'emploi de 1- ALPHA LEO n'a pas été établie pendant la grossesse dans l'espèce humaine. En conséquence, il y a lieu de ne l'administrer que lorsque les risques pour la mère et le foetus en cas d'hypoparathyroïdie ou d'hypophosphatémie non traitées, sont supérieurs à ceux résultant de l'administration de 1- ALPHA LEO.

Lactation: Si le traitement s'avère indispensable pour la mère, l'allaitement sera interrompu étant donné qu'on ne sait pas si la substance passe dans le lait maternel.
D'après les propriétés physico-chimiques de 1- ALPHA LEO, il est probable que le passage vers le lait maternel a lieu et en tout cas on peut s'attendre à un passage de métabolites biologiquement actifs.

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utilier des machines

1-Alpha n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypercalcémie et divers réactions cutanées comme rash.

Les symptômes et les signes qui peuvent se produire à cause d'une hypercalcémie sont diarrhée, constipation, nausées, vomissements, bouche sèche, goût métallique, hypercalciurie, polyurie, polydipsie, céphalées, vertige, confusion, myalgie, douleurs osseuses, battements du cœur irréguliers, prurit et fatigue. Une hypercalcémie prolongée peut mener à une néphrocalcinose et une fonction rénale réduite.

Chez l'insuffisant rénal, les risques majeurs sont l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie pouvant entraîner la calcification des tissus mous (cornée, conjonctive, peau, vaisseaux).
En cas d'hypoparathyroïdie et de rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant avec fonction rénale normale, il existe un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie avec néphrocalcinose. Cet effet indésirable peut être évité par l'arrêt de la thérapie lorsque la calciurie dépasse 6 mg par kg par 24 heures.
Les symptômes de surdosage sont ceux de l'hypervitaminose D (voir rubrique "SURDOSAGE").

Basé sur des données post-marketing, le pourcentage de rapportage total est bas ou très bas ; environ 1 : 10.000 années de traitement patient.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Hypercalcémie
Hyperphosphatémie

Affections de la peau et du tissus sous-cutané
Prurit, rash, urticaire

Affections du rein et des voies urinaires
Néphrocalcinose
Fonction rénale réduite

4.9 Surdosage

Les signes du surdosage sont liés à l'hypercalcémie et comprennent une sensation générale de fatigue, somnolence, céphalées, anorexie, bouche sèche, déshydratation, polydipsie, polyurie, goût métallique, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, ataxie, exanthème, hypotonie (chez le nourrisson), douleurs musculaires et osseuses et irritabilité.

Les signes plus tardifs sont de la rhinorrhée, du prurit, de la néphrocalcinose et une insuffisance rénale avec polyurie, nycturie, polydipsie, hyposténurie et protéinurie, ostéoporose chez les adultes et ralentissement de la croissance chez les enfants, perte de poids, anémie, calcifications de la conjonctive, photophobie, calcifications métastasiques, pancréatite, calcification vasculaire généralisée et convulsions.

En vue d'éviter un surdosage, il y a lieu de maintenir les concentrations plasmatiques de calcium entre 9 et 10 mg par dl (4,5 à 5 mEq/l). Une hypercalcémie importante nécessite une hospitalisation.

Le traitement consiste en l'arrêt de l'administration de 1-ALPHA LEO et de suppléments calciques éventuels.
Dans des cas sévères d'hypercalcémie, des mesures de support doivent être prises: garder le patient bien hydraté avec par exemple une perfusion de solution saline (diurèse forcée), électrolytes, indices de calcium et fonction rénale, estimation des anomalies électrocardiographiques, particulièrement chez les patients sous digitaliques.
Si nécessaire, un traitement aux corticostéroïdes, diurétiques de l'anse, biphosphonates, calcitonine en éventuellement une hémodialyse pauvre en calcium doit être pris en considération.

En cas d'intoxication aiguë due à la prise massive par voie orale, si l'ingestion est récente, un lavage gastrique ou l'induction de vomissement doit être effectué.
Si la substance ne se trouve plus dans l'estomac, l'administration d'huile de paraffine peut favoriser l'élimination fécale.
Lorsqu'une normo-calcémie est obtenue, le traitement pourra être continué, si nécessaire à une posologie plus faible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Vitamin D analogue
Code ATC: A11CC03

1-ALPHA LEO (1-alpha-hydroxy-vitamine D3) est convertie dans l'organisme en une forme biologiquement active de la vitamine D3, la 1,25-dihydroxy-vitamine D3.
La vitamine D3 est normalement transformée au niveau hépatique en 25-hydroxy-vitamine D3, étant le métabolite quantitativement le plus important dans la circulation. L'activation ultérieure vers 1,25-dihydroxy-vitamine D3 se produit dans les reins.
La 1,25-dihydroxy-vitamine D3 est la forme physiologiquement la plus active de la vitamine D.
Elle stimule la résorption intestinale de calcium et de phosphate, joue un rôle essentiel dans la régulation de la minéralisation osseuse, stimule la résorption tubulaire du calcium dans les reins et inhibe la sécrétion de la parathormone (PTH).
L'hydroxylation en position 25 de la vitamine D est rarement perturbée; par contre, l'hydroxylation en position 1-alpha qui se trouve sous le contrôle de la parathormone, des concentrations plasmatiques de calcium et de phosphates et probablement des concentrations circulantes de 1,25-dihydroxy-vitamine D, est beaucoup plus fréquemment perturbée.
Les affections dans lesquelles l'hydroxylation en position 1 est perturbée s'accompagnent de malabsorption intestinale de calcium et par conséquent d'hypocalcémie, d'hyperparathyroïdie et finalement d'ostéodystrophie.
La molécule de 1-ALPHA LEO comportant l'hydroxyle en position 1 est directement convertie en 1,25-dihydroxy-vitamine D même dans le cas où l'hydroxylation rénale en position 1 est inopérante et lorsqu'un traitement par vitamine D n'a que peu ou pas d'effet sur le métabolisme phosphocalcique.
Les mécanismes de rétrocontrôle de l'hydroxylation en position 1 au niveau du rein et donc des taux circulants de 1,25-dihydroxy-vitamine D3, sont court-circuités.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, 1-ALPHA LEO est rapidement et complètement absorbé si l'absorption des graisses est normale.
Le nombre d'études après administration intraveineuse est limité mais on a pu démontrer que l'administration intraveineuse de 1- ALPHA LEO est suivie par une augmentation des concentrations de 1,25-dihydroxy-vitamine D, augmentation qui peut être mise en évidence dès les premières heures qui suivent l'administration.
D'après les propriétés physico-chimiques de 1- ALPHA LEO, il paraît probable que le passage dans le lait maternel a lieu et en tous cas on peut s'attendre à un passage de métabolites biologiquement actifs.
Après absorption, la molécule circule dans la lymphe liée aux chylomicrons et ensuite dans le plasma, couplée à une globuline spécifique (vitamine D binding protéine).
Dans l'état actuel des connaissances, le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Le métabolisme normal de la 1,25-dihydroxy-vitamine D passe par une hydroxylation supplémentaire en position 24 pour former la 1,24,25-trihydroxy-vitamine D. Quoique tous les métabolites de la vitamine D n'aient pas encore été identifiés, il semble que les enzymes hépatiques microsomiaux soient impliqués dans la biotransformation ultérieure des métabolites hydroxylés de la vitamine D.
Les produits de la biotransformation sont excrétés principalement par les fèces, via la bile.
Après administration unique orale ou intraveineuse de 1,25-dihydroxy-vitamine D marquée par radioactivité, 19% à 41% de la radioactivité se retrouvent dans les urines après 6 à 10 jours.

5.3 Données de sécurités préclinique

Pas de données soumises.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Capsules 0,25 µg :
Huile de sésame – All-rac-α-tocophérol – Glycérol – Sorbate de potassium – Dioxyde de Titane - Gélatine

Capsules 1 µg :
Huile de sésame – All-rac-α-tocophérol – Glycérol – Sorbate de potassium – Oxyde de fer noir – Oxyde de fer rouge – Gélatine

Gouttes buvable 2 µg :
Macrogolglycérol hydroxystéarate - Acide citrique – Citrate de sodium - Sorbitol – All-rac-α-tocophérol - Methylparahydroxybenzoate - Ethanol – Eau purifiée

Solution injectable 1 µg :
Acide citrique – Ethanol – Citrate de sodium - Propylèneglycol – Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

1-ALPHA LEO solution buvable en gouttes de 2 µg/ml ne peuvent pas être diluées avec de l'eau.

1-ALPHA LEO solution injectable doit être administré dans une ligne aussi proche que possible du patient, à cause du risque d'absorption d'alfacalcidol par le plastic.

6.3 Durée de conservation

1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, molle: 2 ans
1-Alpha LEO 1 µg capsules, molle: 2 ans
1-Alpha LEO 2 µg/ml solution buvable en gouttes: 3 ans
1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, solution injectable: 3 ans

1-Alpha LEO 2 µg/ml solution buvable en gouttes:
Durée de conservation après première ouverture et conservé au réfrigérateur (2°C-8°C): 28 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver les capsules à une température ambiante (15° - 25°C).
A conserver la solution buvable en goutttes au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière
Conserver la solution injectable au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Capsules 0,25 µg:
Conditionnement de 30 et 50 capsules sous plaquette aluminium/PVC avec une feuille polyamide/aluminium

Capsules 1 µg:
Conditionnement de 30, 50 et 100 capsules sous plaquette aluminium/PVC avec une feuille polyamide/aluminium

Solution buvable en gouttes 2 µg/ml
Flacon de 10 ml - 1 goutte = 0,1 µg

Solution injectable 1 µg
Boîte de 10 ampoules de 0,5 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LEO PHARMA N.V./S.A.
Duwijckstraat 17
B-2500 Lier
België

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, molle: BE118456
1-Alpha LEO 1 µg capsules, molle: BE233834
1-Alpha LEO 2 µg/ml solution buvable en gouttes: BE159187
1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, solution injectable: BE164595

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

	Première autorisation	Dernière renouvellement
1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, molle	01/12/1981	30/05/2005
1-Alpha LEO 1 µg capsules, molle	07/02/2002	30/05/2005
1-Alpha LEO 2 µg solution buvable en gouttes	03/09/1992	30/05/2005
1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, solution injectable	22/12/1993	30/05/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de la dernière mise à jour du RCP: novembre 2011
Date de l'approbation du RCP : 12/2012