ANSM - Mis à jour le : 22/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UN-ALFA 1 microgramme, capsule orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alfacalcidol..... 1 µg

Pour une capsule orale.

Excipients à effet notoire : huile de sésame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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 m^2).

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 (? 1,50 mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie.

3) Rachitismes pseudo-carentiels

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

5) Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes.

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

7) Hypocalcémie néonatale tardive.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ostéodystrophie rénale :

- Traitement curatif:
  - chez l'adulte: 1 à 2 microgrammes/jour,
  - chez l'enfant de moins de 20 kg: 1 microgramme/jour.

Il est néanmoins prudent de commencer le traitement par :

- 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.

La dose est ensuite éventuellement ajustée pour obtenir un produit phosphocalcique normal.

- Traitement préventif:
  - 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.

Rachitisme pseudo-carentiel :

- 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 alopécie en associant avec un supplément de phosphates.

Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante :

- 1 à 6 microgrammes/jour en associant avec un supplément de phosphates.

Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes :

- 1 à 3 microgrammes/jour chez l'adulte comme chez l'enfant.

Hypocalcémie néonatale tardive :

- adapter en fonction de la surveillance quotidienne de la calcémie, habituellement 2 à 4 µg par jour répartis en 2 prises.

Mode d’administration

Voie orale.

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.

Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les mâcher, ni les croquer.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Hypercalcémie

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 patients présentant une calcification des tissus pulmonaires en raison de possibles répercussions cardiaques de cette affection.

- Ce médicament contient de l'huile de sésame et peut provoquer des réactions allergiques sévères.

Précautions d'emploi

- 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.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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.

Les anticonvulsivants (par exemple, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine ou la primidone) sont des inducteurs enzymatiques qui entrainent une augmentation du métabolisme de l'alfacalcidol. Les patients sous anticonvulsivants peuvent nécessiter des doses plus importantes d' UN-ALFA.

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.

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.

Associations à prendre en compte

Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

La prise concomitante d'antiacides contenant du magnésium peut augmenter le risque d'hypermagnésémie.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

UN-ALFA n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf nécessité absolue car l'hypercalcémie au cours de la grossesse peut entrainer des anomalies congénitales chez l'enfant. La prudence est de rigueur chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

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.

Les enfants allaités nés de mères sous alfacalcidol doivent être étroitement surveillés pour détecter une éventuelle hypercalcémie.

Fertilité

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.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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.

4.8. Effets indésirables

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 ?1/10

Fréquent ?1/100 et 1/10

Peu fréquent ?1/1 000 et 1/100

Rare ?1/10 000 et 1/1 000

Très rare 1/10 000

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent ? 1/100 et 1/10	Hypercalcémie
	Hyperphosphorémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Confusion
Affections du système nerveux	
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Céphalées
Rare ? 1/10 000 et 1/1 000	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Fréquent ? 1/100 et 1/10	Douleur et gêne abdominale
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Diarrhées
	Vomissements
	Constipation
	Nausées

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Myalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ? 1/100 et 1/10	Eruption cutanée*
	Prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent ? 1/100 et 1/10	Hypercalciurie
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë)
	Néphrolithiase/ Néphrocalcinose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent ? 1/1 000 et 1/100	Fatigue/asthénie/malaise
	Calcinose

*Divers types d'éruptions cutanées ont été rapportés tels que l'érythème, l'éruption maculopapulaire et l'éruption pustuleuse.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé est le même pour les enfants et les adultes.

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

4.9. Surdosage

Une prise excessive de UN-ALFA peut entrainer une hypercalcémie, toutefois l'effet est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, après environ une semaine.

Dans les cas graves d'hypercalcémie, des mesures générales doivent être prises : maintenir une bonne hydratation du patient par perfusion de 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

DERIVE DI-HYDROXYLE DE LA VITAMINE D / HEMODIALYSE

(Classe ATC : H : hormones et métabolisme calcique)

L'alfacalcidol (1-alfa hydroxycholécalciférol) est un composé de synthèse précurseur du calcitriol car se transformant en 1,25 (OH)2 cholécalciférol ou 1,25 (OH)2 vitamine D3 par hydroxylation

en 25 au niveau du foie.

Ses propriétés pharmacodynamiques sont donc celles du calcitriol.

Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D, responsable direct de ses effets :

- 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.

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.

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%).

Au total, l'alfacalcidol normalise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

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.

L'action pharmacologique se manifeste rapidement et proportionnellement à la dose.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'alfacalcidol est le premier précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D3.

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.

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.

Son absorption par voie orale est complète. La conversion métabolique est totale dans un délai de 12 heures.

La demi-vie d'élimination plasmatique du 1-alpha 25 (OH) D3 est d'environ 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de sésame, tout-rac-?-tocophérol.

Composition de l’enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol, sorbate de potassium (E202), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

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).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
ZIEGELHOF 24
17489 GREIFSWALD
ALLEMAGNE

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

- 34009 323 243 2 3 : 30 capsules en flacon (verre brun).
- 34009 348 415 1 4 : 30 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I