

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrONE-ALPHA®

Alfacalcidol

Capsules, 1 et 0,25 mcg

Gouttes orales, 2 mcg/mL

Injection, 2 mcg/mL

Analogue de la vitamine D

[A11CC VITAMINE D ET ANALOGUES]

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8

www.leo-pharma.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 203972

®Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc, Thornhill, ON

Date de révision :
14 août 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1. INDICATIONS	3
1.1. Enfants	3
2. CONTRE-INDICATIONS	3
3. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
3.1. Considérations posologiques	3
3.2. Posologie recommandée et modification posologique.....	4
3.3. Administration	5
3.4. Dose oubliée	5
4. SURDOSAGE	5
5. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	7
6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1. Populations particulières	10
7. EFFETS INDÉSIRABLES	10
7.1. Aperçu des effets indésirables	10
7.2. Effets indésirables identifiés après la mise en marché	11
8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
8.1. Interactions médicament-médicament	12
9. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
9.1. Mode d'action	13
9.2. Pharmacodynamique	13
9.3. Pharmacocinétique	14
10. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
11. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
12. ESSAIS CLINIQUES	16
13. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

ONE-ALPHA est indiqué pour les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique pour :

- traiter l'hypocalcémie
- l'hyperparathyroïdie secondaire
- l'ostéodystrophie

1.1. Enfants

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de ONE-ALPHA chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. CONTRE-INDICATIONS

ONE-ALPHA est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.
- en présence d'évidence biochimique d'hypercalcémie, d'hyperphosphatémie ou d'évidence de surdosage de vitamine D.

3. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1. Considérations posologiques

Les gouttes et comprimés ONE-ALPHA peuvent être administrés une fois par jour, avec ou sans aliment ou boisson. La dose quotidienne de ONE-ALPHA doit être soigneusement individualisée et ajustée selon certaines conditions telles que :

- L'état de la fonction rénale
- Le degré de minéralisation osseuse
- Les concentrations initiales du calcium et de la phosphatase alcaline plasmatiques

D'autres facteurs qui peuvent être considérés sont l'excrétion urinaire de calcium, l'hormone parathyroïde (HPT) et le phosphore plasmatiques. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire pour des informations additionnelles.

Le succès du traitement avec ONE-ALPHA dépend aussi d'un apport quotidien adéquat en calcium, pendant le traitement du patient. L'apport nutritionnel recommandé en calcium chez les adultes est d'environ 800 à 1 000 mg (de toutes sources telles dialysat, diète et suppléments de calcium). Le médecin devrait s'assurer que chaque patient reçoit un apport quotidien adéquat

LEO®

de calcium en prescrivant un supplément calcique ou en recommandant au patient des mesures alimentaires appropriées. Les suppléments de calcium ne devraient pas dépasser 500 mg de calcium élémentaire par jour.

3.2. Posologie recommandée et modification posologique

Chez les patients en pré-dialyse recevant des doses orales quotidiennes

Détermination de la dose : On devrait choisir une dose de ONE-ALPHA qui maintient le calcium sérique (ajusté pour la concentration d'albumine) à l'intérieur des limites normales.

On devrait administrer une dose initiale de 0,25 mcg/jour pendant les deux premiers mois de traitement, à moins que l'hypercalcémie n'apparaisse. Si l'hypercalcémie apparaît, la dose devrait alors être réduite à 0,25 mcg tous les deux jours. Si le calcium sérique se situe sous l'intervalle désiré, on peut ajuster la dose en l'augmentant par paliers de 0,25 mcg/jour tous les 2 mois.

Doses d'entretien : La plupart des patients seront contrôlés avec une dose de 0,5 mcg/jour. Il se pourrait cependant que des doses allant jusqu'à 1 mcg/jour soient nécessaires afin de conserver le calcium sérique à l'intérieur de l'intervalle désiré.

Les concentrations de calcium et de phosphate sériques devraient être déterminées à intervalles d'un mois ou tel que nécessaire si l'hypercalcémie apparaît. Si l'hypercalcémie apparaît en tout temps durant le traitement, on devrait alors diminuer la dose d'alfacalcidol de 50 % et tous les suppléments calciques devraient être interrompus jusqu'à ce que les concentrations de calcium retournent à des valeurs normales.

Chez les patients en dialyse recevant des doses orales quotidiennes

Détermination de la dose : La dose initiale recommandée de ONE-ALPHA est 1 mcg/jour. Si on n'observe aucune réponse satisfaisante dans les paramètres biochimiques ou dans les manifestations cliniques en 4 semaines, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,5 mcg toutes les 2 à 4 semaines. La plupart des patients finissent par répondre à une dose qui se situe entre 1 et 2 mcg par jour. Une dose de 3 mcg est nécessaire seulement de façon exceptionnelle.

Durant cette période de détermination de la dose, les concentrations de calcium sérique devraient être déterminées au moins deux fois par semaine et, si on observe une hypercalcémie, la médication devrait être immédiatement interrompue jusqu'à ce que les concentrations de calcium sérique reviennent à la normale.

Doses d'entretien : Dès que les concentrations de calcium sérique sont normalisées ou légèrement réduites, la dose nécessaire de ONE-ALPHA diminue généralement. La dose d'entretien se situe habituellement entre 0,25 et 1,0 mcg par jour. Si cette faible dose d'entretien semble encore trop élevée, on peut parvenir à un contrôle adéquat habituellement en administrant la dose tous les deux jours ou même moins fréquemment.

Les concentrations de calcium et de phosphate sériques devraient être déterminées à intervalles d'un mois ou tel que nécessaire si l'hypercalcémie apparaît. Si l'hypercalcémie

apparaît en tout temps durant le traitement, on devrait alors diminuer la dose d'alfacalcidol de 50 % et tous les suppléments calciques devraient être interrompus jusqu'à ce que les concentrations de calcium retournent à des valeurs normales.

Chez les patients en dialyse recevant des doses intraveineuses intermittentes

Détermination de la dose : On doit choisir une dose de ONE-ALPHA qui maintient le calcium sérique total dans la moitié supérieure de l'intervalle des valeurs normales. Les concentrations de calcium doivent être mesurées au moins deux fois par semaine durant la période de détermination de la dose. La dose initiale recommandée de ONE-ALPHA est de 1 mcg par dialyse (2 à 3 fois/semaine). Si une réponse satisfaisante des paramètres biochimiques n'est pas observée en une semaine, la dose peut être augmentée par paliers hebdomadaires de 1 mcg par dialyse, jusqu'à un maximum de 12 mcg par semaine. La période totale de détermination de la dose ne doit pas dépasser 6 semaines. Si une hypercalcémie est observée, l'administration du médicament doit immédiatement cesser, jusqu'à ce que les concentrations de calcium sérique reviennent à la normale. Une fois que les concentrations de calcium sérique sont revenues à l'intérieur des limites normales, ONE-ALPHA doit être réintroduit, mais à des doses plus faibles.

Doses d'entretien : Les doses requises afin de maintenir les concentrations de calcium sérique dans la moitié supérieure de l'intervalle des valeurs normales sont habituellement d'environ 6 mcg par semaine, mais elles peuvent varier entre 1,5 et 12 mcg par semaine. Les concentrations de calcium et de phosphate sériques doivent être contrôlées toutes les deux semaines ou comme on le considère nécessaire si une hypercalcémie est observée. Si une hypercalcémie se manifeste, on devrait immédiatement interrompre l'utilisation de ONE-ALPHA. À l'interruption de l'administration du médicament, les concentrations du calcium sérique retournent généralement à la normale dans un délai de quelques jours à une semaine. On devrait vérifier à nouveau les concentrations du calcium une semaine plus tard. Si tout est normal, on réinstalle le traitement avec ONE-ALPHA à la moitié de la dose précédente.

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire pour des informations additionnelles.

3.3. Administration

Lorsque vous utilisez le compte-gouttes ONE-ALPHA, retirez le capuchon protecteur, mais pas le compte-gouttes qui est inséré dans la bouteille. Pour utiliser le compte-gouttes, tenez la bouteille à l'envers. Le liquide devrait immédiatement couler, mais s'il ne coule pas, tapez doucement sur la bouteille. Ne brassez pas la bouteille.

3.4. Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, vous devez lui indiquer de prendre la dose omise dès que possible. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, le patient ne doit pas doubler la dose.

4. SURDOSAGE

Des doses de ONE-ALPHA supérieures aux doses quotidiennes requises peuvent causer une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hyperphosphatémie. Un apport élevé de calcium et de

LEO®

phosphate en concomitance avec des doses thérapeutiques de ONE-ALPHA peut aussi causer des anomalies similaires.

Traitement de l'hypercalcémie survenue à la suite d'un surdosage

Le traitement général en présence d'une concentration de calcium supérieure de 1 mg/dL ou de 0,25 mmol/L à la limite supérieure de l'intervalle des valeurs normales (habituellement de 8,0 à 10,4 mg/dL ou de 2,2 à 2,6 mmol/L) consiste en l'interruption immédiate de ONE-ALPHA, l'établissement d'une diète pauvre en calcium et le retrait des suppléments de calcium. Les concentrations sériques de calcium devraient être déterminées quotidiennement jusqu'à ce que le patient atteigne une normocalcémie. L'hypercalcémie se résout fréquemment en 2 à 7 jours. Le traitement avec ONE-ALPHA peut être réinstauré en utilisant la moitié de la dose précédente, lorsque les concentrations sériques de calcium sont revenues dans les limites normales. Les concentrations sériques de calcium devraient être étroitement surveillées (au moins deux fois par semaine) durant cette période d'ajustement de la dose et lors des ajustements posologiques ultérieurs. Des concentrations sériques de calcium élevées de façon marquée ou durable chez les patients hémodialysés peuvent être corrigées en procédant à une dialyse avec un dialysat sans calcium.

Dans les cas d'hypercalcémie graves, des mesures de soutien générales doivent être prises : en s'assurant que le patient reste bien hydraté à l'aide d'une perfusion i.v. de solution saline (diurèse forcée), en mesurant les taux d'électrolytes et de calcium et les indices de la fonction rénale, ainsi qu'en recherchant des anomalies à l'électrocardiogramme, particulièrement chez les patients recevant des glucosides digitaliques. Plus précisément, on doit envisager le traitement par des glucocorticostéroïdes, des diurétiques de l'anse, des bisphosphonates, de la calcitonine et, pour finir, par une hémodialyse avec un dialysat pauvre en calcium.

Traitement d'un surdosage accidentel

Le traitement d'un surdosage aigu accidentel avec ONE-ALPHA devrait consister à apporter des mesures de soutien générales. Si on découvre assez rapidement que le médicament a été ingéré, le déclenchement de vomissements ou le lavage gastrique peuvent être bénéfiques en empêchant qu'une absorption ultérieure ne s'accomplisse. Si le médicament a traversé l'estomac, l'administration d'huile minérale peut favoriser l'élimination fécale. On devrait procéder à des déterminations électrolytiques sériques en série (particulièrement de l'ion calcium), mesurer le taux d'excrétion urinaire du calcium et évaluer la présence d'anomalies électrocardiographiques causées par l'hypercalcémie. Un tel contrôle s'avère essentiel chez les patients traités par des glucosides digitaliques. L'interruption de la prise de suppléments calciques et une diète à faible teneur en calcium sont aussi indiquées dans un cas de surdosage accidentel. Des mesures additionnelles sont probablement inutiles à cause de l'activité pharmacologique relativement brève de ONE-ALPHA. Cependant, si on observe que les concentrations de calcium sérique sont élevées de façon marquée et qu'elles persistent assez longtemps, on peut considérer l'utilisation d'un nombre de traitements différents, selon l'état sous-jacent du patient. Ces mesures alternatives incluent l'utilisation de médicaments tels les phosphates et les corticostéroïdes, ainsi que les moyens nécessaires pour provoquer une diurèse forcée adéquate. L'utilisation de la dialyse avec un dialysat sans calcium a été également rapportée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux	Description / Conditionnement
Orale	Comprimés 0,25 mcg d'alfacalcidol/capsule	Huile de sésame et all-rac- α -tocophérol; composition de l'enveloppe : gélatine, glycérol, sorbate de potassium et dioxyde de titane	Capsules de gélatine molle, ovoïde et de couleur crème Disponibles en quantité de 100, en plaquettes alvéolaires tropicalisées (10 plaquettes de 10).
	Comprimés 1 mcg d'alfacalcidol/capsule	Huile de sésame et all-rac- α -tocophérol; composition de l'enveloppe : gélatine, glycérol, sorbate de potassium, oxyde de fer (III) E172 et oxyde de fer (II) et de difer (III) E172	Capsule de gélatine molle, ovoïde et de couleur brune. Disponibles en quantité de 100, en plaquettes alvéolaires tropicalisées (10 plaquettes de 10).
	Gouttes orales 2 mcg d'alfacalcidol/mL 1 goutte est égale à 0,1 mcg d'alfacalcidol.	Acide citrique monohydraté, éthanol, hydroxystéarate de macroglycérol, parahydroxybenzoate de méthyle, eau purifiée, citrate de sodium, sorbitol et all-rac- α -tocophérol	Solution incolore transparente ou légèrement opalescente. Disponibles en flacons de verre ambré de 10 mL avec un compte-gouttes en polyéthylène fixé au flacon.
Intraveineuse	Liquide 2 mcg d'alfacalcidol/mL Chaque fiole de verre ambré contient une dose unitaire de 1 mcg/0,5 mL ou de 2 mcg/1 mL.	Acide citrique monohydraté 0,16 mg/mL, éthanol 80 mg/mL, citrate de sodium 6,8 mg/mL, propylèneglycol 415 mg/mL et jusqu'à 1 mL d'eau.	Solution aqueuse stérile Offert en emballage de 10 fioles.

6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La marge thérapeutique de ONE-ALPHA est étroite. Il faut donc déterminer soigneusement la dose quotidienne optimale pour chaque patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On ne devrait pas utiliser ONE-ALPHA en concomitance avec d'autres produits contenant de la vitamine D ou des dérivés de vitamine D.

ONE-ALPHA est un dérivé puissant de cholécalciférol et exerce un effet positif important sur l'absorption intestinale du calcium alimentaire, pouvant causer l'hypercalcémie. La fréquence d'apparition d'hypercalcémie dépend de différents facteurs, tels que le degré de minéralisation osseuse, l'état de la fonction rénale et la dose de ONE-ALPHA. Des doses excessives du médicament provoquent l'hypercalcémie et l'hypercalciurie.

L'effet de ONE-ALPHA sur l'absorption du phosphore inorganique est moins prononcé que son effet sur le calcium, bien qu'il soit important de reconnaître que le produit peut augmenter les concentrations plasmatiques du phosphore, ce qui pourrait augmenter les besoins en chélateurs des phosphates.

La surveillance régulière de la concentration de calcium plasmatique est essentielle. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire pour des informations additionnelles.

Les patients atteints de maladies osseuses d'origine rénale, dont la concentration initiale de calcium plasmatique est relativement élevée et souffrant d'hyperparathyroïdie tertiaire sont sujets à développer une hypercalcémie précoce, comme le sont une minorité de patients dialysés qui présentent une faible concentration de phosphatase alcaline plasmatique.

Appareil cardiovasculaire

Une hypercalcémie prolongée peut aggraver une artériosclérose ou une sclérose des valves du cœur. Par conséquent, il faut éviter une hypercalcémie prolongée lorsque ONE-ALPHA est utilisé chez des patients présentant de telles affections. ONE-ALPHA doit aussi être utilisé avec précaution chez les patients présentant une calcification pulmonaire, car cela peut entraîner une maladie cardiaque.

Chez les patients recevant des glucosides digitaliques, une hypercalcémie peut précipiter la survenue d'arythmies cardiaques. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lors de l'utilisation de ONE-ALPHA chez ces patients.

Système endocrinien/métabolisme

Comme c'est le cas avec toutes les préparations de vitamine D et leurs métabolites, il faut anticiper une hypercalcémie associée à l'utilisation de ONE-ALPHA.

L'hypercalcémie chronique peut conduire à une calcification vasculaire généralisée, à une néphrocalcinose ou à des calcifications cornéennes ou d'autres tissus mous. Durant le traitement avec ONE-ALPHA, le produit du calcium-phosphore ($Ca \times P$) (Ca = calcium sérique total, mg/dL; P = phosphate inorganique sérique (mg/dL) devrait être conservé aux niveaux recommandés. Un taux de calcium du dialysat de 1,75 mmol/L ou supérieur, en concomitance avec la prise excessive de compléments alimentaires de calcium peut conduire à de fréquents épisodes d'hypercalcémie.

Dans le but de contrôler les concentrations sériques de phosphate inorganique et l'absorption du phosphate alimentaire, l'administration appropriée de chélateurs des phosphates par voie orale en association avec une diète pauvre en phosphate peut être nécessaire afin de prévenir

LEO®

l'hyperphosphatémie et l'apparition de calcifications extrasquelettiques. Lors de l'étude qui a démontré les bénéfices de l'utilisation des doses orales quotidiennes de ONE-ALPHA sur le développement de pathologies osseuses chez les patients n'ayant pas encore été dialysés, les concentrations de phosphate sérique ont été maintenues à un niveau inférieur à 2,0 mmol/L.

Les patients doivent être informés des symptômes cliniques associés à l'hypercalcémie. Les signes d'hypercalcémie sont les suivants : anorexie, fatigue, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée, polyurie, transpiration, céphalées, polydipsie, hypertension, somnolence et vertige (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance régulière de la concentration de calcium plasmatique est essentielle. ONE-ALPHA ne doit vraiment être utilisé que lorsque des installations nécessaires à la surveillance régulière des paramètres biochimiques sanguins et urinaires sont disponibles. Durant un traitement avec ONE-ALPHA, une hypercalcémie progressive, causée soit par hyperréactivité soit par surdosage peut s'aggraver au point de nécessiter un traitement d'urgence. Une hypercalcémie peut être rapidement corrigée en interrompant le traitement jusqu'à ce que la concentration de calcium plasmatique revienne à la normale (en une semaine environ). Le traitement par ONE-ALPHA peut ensuite être réinstauré à une dose plus faible (correspondant à la moitié de la dose précédente) en surveillant la concentration de calcium.

Les épreuves de laboratoire jugées essentielles à une surveillance adéquate du patient comprennent la mesure des paramètres suivants : calcium sérique, phosphore inorganique, magnésium, phosphatase alcaline, créatinine, azote uréique du sang et protéines (pour la correction du calcium plasmatique dans les cas d'hypercalcémie). Chez les patients en pré-dialyse traités avec ONE-ALPHA, on devrait mesurer les concentrations sériques de calcium et de phosphate à intervalles d'un mois ou tel que jugé nécessaire si l'hypercalcémie se manifeste. Chez les patients soumis à une dialyse, le calcium sérique devrait être mesuré au moins deux fois par semaine durant la période de détermination de la dose. Durant un traitement d'entretien avec ONE-ALPHA, le calcium et le phosphate urinaires sur 24 heures devraient être mesurés périodiquement.

On recommande de procéder périodiquement à des examens ophtalmologiques et à des évaluations radiologiques de régions anatomiques suspectées afin d'y déceler des calcifications ectopiques.

Système rénal

La facilité avec laquelle le calcium est utilisé pour la minéralisation osseuse et l'excrétion rénale est un prédicteur de l'apparition d'une hypercalcémie. Ainsi, l'insuffisance rénale chronique est une affection qui prédisposerait les patients à l'hypercalcémie.

Une hypercalcémie prolongée peut aggraver une néphrolithiase. Par conséquent, il faut éviter une hypercalcémie prolongée lorsque ONE-ALPHA est utilisé chez des patients présentant cette affection. Une détérioration passagère ou même durable de la fonction rénale a été observée.

Chez les patients atteints de maladies osseuses d'origine rénale ou présentant une grave

LEO®

insuffisance rénale, on peut administrer un chélateur des phosphates en concomitance avec l'alfacalcidol pour prévenir l'augmentation de la concentration de phosphate sérique et une calcification métastatique potentielle.

Sensibilité

ONE-ALPHA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies granulomateuses comme la sarcoïdose, où la sensibilité à la vitamine D est augmentée en raison d'une hydroxylation accrue.

6.1. Populations particulières

6.1.1. Femmes enceintes

ONE-ALPHA ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que cela ne soit clairement nécessaire, car une hypercalcémie pendant la grossesse peut causer des troubles congénitaux chez l'enfant à naître. L'innocuité de ONE-ALPHA chez les femmes enceintes n'a pas été établie.

Les études dans des modèles animaux ont montré un effet toxique sur la reproduction, incluant la fréquence des grossesses, la taille des portées et le poids des nouveau-nés (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

6.1.2. Allaitement

ONE-ALPHA peut être excrété dans le lait maternel. On doit donc éviter l'allaitement durant un traitement avec ce produit.

6.1.3. Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ONE-ALPHA chez les enfants n'ont pas été établies.

Une élévation de la créatinine plasmatique (ou une baisse du taux de filtration glomérulaire) a été rapportée chez des enfants atteints d'insuffisance rénale qui sont traités avec l'alfacalcidol. Cependant, on ne sait pas clairement si cette réponse était due à l'action du médicament ou à une augmentation de la production de créatinine durant la croissance.

7. EFFETS INDÉSIRABLES

7.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets adverses de ONE-ALPHA sont généralement semblables à ceux rencontrés à la suite d'une ingestion excessive de Vitamine D.

Les effets indésirables sont catégorisés d'après des classes de systèmes d'organes (SOC) :

LEO®

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Élévation de l'AUS, albuminurie, hypercholestérolémie, aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) et alanine aminotransférase (ALT ou SGPT), anorexie, perte pondérale, polydipsie, hyperthermie, sécheresse buccale, goût métallique

Troubles cardiaques

Arythmie cardiaque, hypertension

Troubles oculaires

Conjonctivite, calcification cornéenne, photophobie

Infections et infestations

Rhinorrhée

Troubles psychiatriques

Psychose manifeste

Troubles du système nerveux

Céphalées, somnolence et vertiges

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhées, vomissements, constipation, nausées, pancréatite

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Prurit

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif

Douleur musculaire, douleur osseuse, calcification ectopique

Troubles rénaux et urinaires

Polyurie, nocturie

Troubles des organes de reproduction et du sein

Baisse de la libido

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fatigue, faiblesse

7.2. Effets indésirables identifiés après la mise en marché

L'hypercalcémie et possiblement une poussée d'hyperphosphatémie sont les réactions adverses les plus fréquentes rapportées à la suite de l'utilisation de ONE-ALPHA chez les patients souffrant d'ostéodystrophie rénale. Les concentrations élevées de calcium et de phosphore augmentent le risque de calcification métastatique et peuvent accélérer le déclin de la fonction rénale chez certains patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

LEO®

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie

Peau : éruption cutanée

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, perte d'appétit

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, pierres aux reins

8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou la littérature sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 1 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/Nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Glucosides digitaliques	Une hypercalcémie peut provoquer des arythmies cardiaques	La concentration de calcium doit être surveillée
Une huile minérale utilisée comme laxatif.	Peut interférer avec l'absorption intestinale de ONE-ALPHA.	ONE-ALPHA doit être administré au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la prise d'huile minérale, pour minimiser le risque potentiel d'interaction
Diurétiques de type thiazidique ou de préparations contenant du calcium	Peut faire augmenter le risque d'hypercalcémie	La concentration de calcium doit être surveillée
Vitamine D	Peut faire augmenter le risque d'hypercalcémie	L'utilisation de plusieurs analogues de vitamine D en concomitance doit être évitée
Les anticonvulsivants (p. ex., les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine ou la primidone)	Ont des effets d'induction enzymatique entraînant une augmentation du métabolisme de l'alfacalcidol	Les patients qui prennent des anticonvulsivants peuvent nécessiter des doses plus importantes de ONE-ALPHA
Les anti-acides contenant du magnésium	Peuvent contribuer à une hypermagnésémie	Devraient être évités

Nom propre/Nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Les préparations contenant de l'aluminium, comme l'hydroxyde d'aluminium et le sucralfate)	ONE-ALPHA peut faire augmenter la concentration sérique d'aluminium	Les patients doivent être surveillés pour détecter la survenue d'effets toxiques liés à l'aluminium
Chélateurs des acides biliaires comme la cholestyramine	L'administration par voie orale peut altérer l'absorption intestinale des préparations à prise orale ONE-ALPHA.	ONE-ALPHA doit être administré au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires pour minimiser le risque potentiel d'interaction

9. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1. Mode d'action

L'alfacalcidol stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, la réabsorption du calcium des os et possiblement la réabsorption rénale du calcium.

9.2. Pharmacodynamique

Chez la majorité des patients traités par ONE-ALPHA, les symptômes cliniques de douleur osseuse et de faiblesse musculaire ont commencé à disparaître dans les 2 semaines à 3 mois qui ont suivi l'instauration du traitement. La malabsorption du calcium est rapidement corrigée. Chez les patients recevant des doses orales quotidiennes, les concentrations plasmatiques de la phosphatase alcaline et d'HPT commencent généralement à baisser en 3 mois ou moins. Par contre, les concentrations calciques plasmatiques peuvent prendre des mois avant de se normaliser. Ce retard ne devrait pas être nécessairement interprété comme étant une réponse inadéquate, mais peut par contr, indiquer que le calcium est utilisé à des fins de minéralisation de la substance osseuse. La diminution des taux d'HPT peut être plus rapide chez les patients recevant des doses intraveineuses intermittentes, des diminutions importantes étant obtenues dans les 3 mois suivant le début du traitement.

L'hypercalcémie peut, au contraire, se manifester à n'importe quel stade du traitement, le risque étant le plus élevé juste après le début du traitement et plus tard lorsque les concentrations plasmatiques de la phosphatase alcaline s'abaissent vers un niveau normal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme).

À cause d'un léger effet sur l'absorption intestinale du phosphore, ONE-ALPHA peut augmenter les concentrations plasmatiques du phosphore de façon plus importante chez les patients atteints d'ostéodystrophie rénale et cela peut nécessiter l'augmentation de la dose des chélateurs des phosphates administrés.

Il existe une corrélation positive fréquente entre la normalisation des concentrations plasmatiques d'HPT et la guérison de la dysplasie fibreuse des os, mais on peut observer une amélioration radiographique sans que les concentrations plasmatiques d'HPT ne soient altérées

de manière significative. À la suite d'un traitement de 3 à 6 mois, les preuves radiologiques de guérison apparaissent généralement de façon évidente. Les réponses histologiques telles que la diminution de la surface osseuse soumise à une résorption de même qu'une diminution du volume ostéoïde apparaissent souvent plus lentement.

9.3. Pharmacocinétique

Absorption :

On a montré que la demi-vie biologique de l'alfacalcidol était d'environ 3 heures en présence d'une insuffisance rénale. Cependant, les concentrations sériques de son métabolite actif calcitriol ont été maximales environ 12 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de ONE-ALPHA et environ 4 heures après l'administration intraveineuse d'une dose unique de ONE-ALPHA. Des taux de calcitriol restent mesurables durant au moins 48 heures. L'effet d'une dose de 1 mcg par voie orale de ONE-ALPHA sur l'absorption intestinale du calcium a été observé dans les 6 heures qui ont suivi l'ingestion du produit et cet effet a atteint son maximum après 24 heures.

Distribution :

Il est prouvé que la vitamine D, ses métabolites 1 α -hydroxylés et ses analogues sont fortement liés à une protéine sérique de la fraction des α -globulines. Le calcitriol semble exercer sa fonction dans l'intestin et sur les os par l'entremise d'un mécanisme d'activation d'un récepteur nucléaire.

Métabolisme :

Il est maintenant généralement accepté que la vitamine D elle-même est biologiquement inactive et exerce ses effets physiologiques seulement après avoir subi deux transformations métaboliques. Avant qu'une action physiologique se manifeste, la vitamine D doit d'abord être hydroxylée en position 25 dans le foie pour devenir le métabolite intermédiaire 25-OHD₃. Ensuite, le 25-OHD₃ subit une 1 α -hydroxylation dans le rein pour devenir le métabolite physiologiquement actif 1,25-(OH)₂D₃ [calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D₃]. Contrairement à la vitamine D, l'alfacalcidol est transformé en calcitriol dans le foie, court-circuitant dans les faits cette transformation métabolique critique dans le rein. Cette transformation hépatique de ONE-ALPHA s'accomplit très rapidement, avant même que toute stimulation intestinale ou osseuse ne se produise. L'altération de la transformation hépatique de l'alfacalcidol en calcitriol est rare, même en présence d'anomalies hépatiques.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale :

La conversion de 25-OHD₃ en calcitriol dans le rein est altérée ou bloquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou atteints de troubles du métabolisme du phosphore et du calcium. Il s'ensuit que ces patients répondent mal même à de fortes doses de vitamine D. L'hypocalcémie conduit à une augmentation de la sécrétion de l'HPT et à l'établissement de fortes concentrations plasmatiques d'HPT. Par conséquent, les patients atteints de maladies osseuses d'origine rénale les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement à l'aide de ONE-ALPHA sont typiquement les patients ayant des concentrations plasmatiques calciques anormalement basses, des concentrations élevées de phosphatase alcaline et d'HPT et des manifestations histologiques de dysplasie fibreuse et d'ostéomalacie.

LEO®

10. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

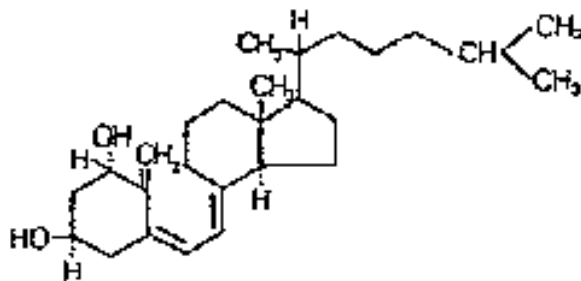
<u>Capsules molles à 0,25 mcg :</u>	Protéger de la lumière directe du soleil. Conserver entre 15 et 25 °C.
<u>Capsules molles à 1 mcg :</u>	Protéger de la lumière directe du soleil. Conserver à une température inférieure à 25 °C.
<u>Gouttes orales :</u>	Protéger de la lumière directe du soleil. Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Utiliser dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon.
<u>Injection intraveineuse :</u>	Garder les fioles dans la boîte pour les protéger de la lumière. Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Bien agiter avant l'emploi. Fioles à usage unique : jeter la portion inutilisée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Alfacalcidol (1 α -hydroxyvitamine D ₃ 1 α - hydroxycholecalciferol, 1 α -hydroxyvitamine D ₃ , 1 α -OHD ₃)
Nom chimique :	(5Z, 7E)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1 α , 3 β -diol
Formule moléculaire :	C ₂₇ H ₄₄ O ₂
Masse moléculaire :	400,65
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	L'alfacalcidol est un composé cristallin incolore ayant un intervalle de fusion de 136 °C à 144 °C. Il est photosensible et très soluble dans le méthanol, l'éthanol et le chloroforme, soluble dans l'éther et modérément soluble dans le méthylformate et l'acétonitrile.
-------------------------------	---

12. ESSAIS CLINIQUES

Étude pivotale :

Les effets bénéfiques de ONE-ALPHA sur le développement de maladies osseuses d'origine rénale chez les patients en pré-dialyse ont été démontrés grâce à une étude de grande envergure randomisée et contrôlée par placebo. L'administration de longue durée de ONE-ALPHA (dose maximale de 1 mcg/jour durant une période allant jusqu'à 2 ans) a amélioré l'histologie osseuse et a interrompu la progression des altérations de l'activité de la phosphatase alcaline sérique et des concentrations d'hormone parathyroïde, comparativement au placebo. L'administration de longue durée de l'alfacalcidol s'est avérée être bien tolérée et n'a été associée à aucun effet indésirable sur la fonction rénale des patients chez qui la dose était ajustée afin de prévenir une hypercalcémie persistante. Bien que l'élévation du calcium

LEO®

sérique ait été observée, l'hypercalcémie marquée ($> 3,00$ mmol/L) a été rare (4,5 % des patients) et a répondu rapidement à des diminutions de la dose de médicament.

Études non pivotales :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des doses de 1-5 mcg/jour d'alfacalcidol ont augmenté l'absorption intestinale du calcium et du phosphore proportionnellement à la dose administrée. Cet effet a été observé dans les 3 jours suivant le début de l'administration du médicament et, réciproquement, il a été inversé dans les 3 jours suivant l'arrêt de l'administration.

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont présenté des concentrations de calcium sérique augmentées dans les 5 jours suivant le début de l'administration orale de 0,5-1,0 mcg/jour d'alfacalcidol. Les niveaux sériques de calcium ont également augmenté dans les 4 premières semaines de l'administration intraveineuse intermittente (2 à 3 fois par semaine) d'alfacalcidol à une dose de 2,7 à 8,5 mcg/semaine. À mesure que le calcium sérique augmentait, les concentrations d'HPT et de la phosphatase alcaline diminuaient vers des valeurs normales.

Chez les patients souffrant d'ostéomalacie nutritionnelle, on a observé des augmentations de l'absorption du calcium dans les 6 heures suivant l'administration orale de 1 mcg d'alfacalcidol et cette absorption a atteint un sommet habituellement après 24 heures. L'alfacalcidol a produit également des augmentations du phosphore inorganique plasmatique en raison de l'augmentation de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire rénale. Ce dernier effet est le résultat de la suppression de l'HPT par l'alfacalcidol. L'effet du médicament sur le calcium était environ le double de son effet sur l'absorption du phosphore.

13. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie non clinique

Chez les rats normaux et anéphriques à qui l'on a administré 6,25-62 500 pmol d'alfacalcidol et chez les poussins ayant reçu 0,3-0,6 nmol d'alfacalcidol, la stimulation du transport intestinal et de la mobilisation osseuse du calcium a été 50 à 100 % égale à celle associée au calcitriol. Dans les deux espèces, la transformation de l'alfacalcidol en calcitriol a été démontrée par l'isolation de calcitriol radioactif après l'administration d'alfacalcidol radiomarqué. Des études ultérieures sur la transformation ont démontré la 25-hydroxylation dans les homogénats hépatiques du rat et du poussin et également dans la muqueuse intestinale du poussin. Alors que la 25-hydroxylation hépatique de la vitamine D₃ est régulée par un mécanisme de rétroaction, la transformation correspondante de l'alfacalcidol en calcitriol semble être quantitative.

La 25-hydroxylation de l'alfacalcidol dans le foie se produit très rapidement. On a administré à des rats ayant une carence en vitamine D des doses du composé radiomarqué (une dose unique de 0,125 mcg de 1α -OH(6-3H)D₃ par voie orale ou intraveineuse). On a observé un transport intestinal du calcium chez les animaux traités par voie orale après 4 heures avec un maximum atteint après 12 heures. Chez les animaux traités par voie intraveineuse, on a noté un transport intestinal non significatif de calcium après 4 heures avec une réponse maximale

LEO®

atteinte après 6 heures. À la suite de l'utilisation de ces deux voies d'administration, un niveau élevé de transport a été conservé jusqu'à 96 heures. Les concentrations tissulaires intestinales de 1,25-(OH)₂ (6-3H)D₃ sont apparues rapidement, dans les 2 heures suivant l'administration orale ou intraveineuse de 1α-OH(6-3H)D₃. Ces concentrations ont été à leur maximum après 4 heures à 310 et 250 pg/g à la suite de la dose orale et intraveineuse respectivement. Bien que les concentrations intestinales de 1α-25(OH)₂D₃ soient semblables suite à une dose unique par voie orale ou intraveineuse d'alfacalcidol, les concentrations sanguines et osseuses sont beaucoup plus basses chez les animaux traités oralement que chez les animaux traités par voie parentérale.

Les concentrations sanguines et l'absorption intestinale d'alfacalcidol et de calcitriol ont également été déterminées chez les poussins suite à l'administration orale ou intraveineuse de 0,125 mcg de 1α-OH(6-3H)D₃. Dès 1 heure après l'injection i.v., on a observé des concentrations intestinales de 1,25-(OH)₂ (6-3H)D₃. Celles-ci ont atteint leur maximum après 6 heures. Chez les animaux traités oralement, on n'a mesuré aucune quantité de 1,25-(OH)₂ (6-3H)D₃ après 1 heure. Par contre, une concentration maximale de 1,5 ng/g a été atteinte après 4 heures. Cette concentration était 1,5 fois plus élevée que celle observée après la dose intraveineuse. Cependant, la dose i.v. a procuré des concentrations sanguines et osseuses plus élevées que la dose orale.

Ces études démontrent que la transformation de l'alfacalcidol en calcitriol se produit suffisamment rapidement pour expliquer la réponse biologique à l'alfacalcidol. Quoique l'on ne puisse exclure le fait que l'alfacalcidol puisse exercer un effet direct sur l'intestin lorsqu'il y est présent à une concentration relativement élevée immédiatement après une administration orale, il semble raisonnable de conclure qu'il agit principalement après sa transformation en calcitriol.

Mis à part ces effets, l'alfacalcidol semble dépourvu d'action pharmacologique.

Toxicité aiguë

Les études menées sur les souris et les rats ont montré que l'alfacalcidol a une toxicité aiguë relativement faible comparativement aux doses thérapeutiques. Le tableau ci-dessous illustre les valeurs de la DL₅₀ obtenues chez chacune des espèces : la divergence dans les valeurs de la DL₅₀ rapportées par deux centres est probablement attribuable aux différences dans les procédures suivies dans les deux laboratoires.

Les souris sont mortes 3 à 7 jours après l'administration par voie orale ou i.v. à cause d'une calcification générale.

Les rats recevant le médicament par voie orale ont présenté une détérioration générale progressive et une émaciation marquée à leur mort. L'autopsie a révélé une calcification générale qui était la plus prononcée dans les reins.

Tableau 2. Valeurs de DL obtenues avec la 1 α -hydroxyvitamine D3

ESPÈCES	VOIE D'ADMINISTRATION	LD ₅₀ (mcg/kg)
Souris	Orale	490
Souris (mâles)	Orale	476
Souris (femelles)	Orale	440
Souris	I.V.	290
Souris (mâles)	I.V.	71
Souris (femelles)	I.V.	56
Rats	Orale	510
Rats (mâles)	Orale	340
Rats (femelles)	Orale	720

Toxicité sub-aiguë par voie orale

Une étude menée chez les rats a démontré que l'administration répétée de doses allant jusqu'à 2,5 mcg/kg/jour durant 30 jours ne causait aucun effet indésirable. Des doses supérieures ont eu pour résultat une hypercalcémie et une calcification métastatique.

Dans une autre étude, des rats ont reçu 0,4, 2,0 et 10 mcg/kg/jour du médicament durant 7-8 semaines. À partir de la semaine 3, les animaux ont présenté des signes de détérioration généralisée, d'apathie et de perte pondérale. L'examen post-mortem a révélé une coloration plus claire et une calcinose des reins chez les rats du groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Dans les autres groupes, on a observé une calcinose légère, mais reliée à la dose dans les reins, plus prononcée chez les femelles que chez les mâles.

Des chiens ont été traités par voie orale durant 3 à 8 semaines avec de l'alfacalcidol à des doses de 0,1, 0,4 et 3,2 mcg/kg/jour. Après 3 et 7 semaines respectivement, les chiens recevant les doses de 3,2 mcg et les chiens recevant les doses de 0,4 mcg ont présenté des signes considérables de détérioration avec perte d'appétit et perte pondérale, apathie et température sous la normale. L'examen post-mortem a révélé une déshydratation musculaire légère et une réserve graisseuse réduite. Les femelles traitées avec 0,4 mcg/kg/jour présentaient de petits foyers disséminés de dépôts de calcium et des groupes de tubules dilatés dans le cortex et la médullaire; les animaux mâles, par contre, n'ont présenté que des traces de dépôts calciques. Chez les 4 chiens traités par la dose la plus élevée, des groupes en foyer de tubules dilatés à épithélium aplati et une fibrose interstitielle dans le cortex et la médullaire du rein ont été observés. Des dépôts calciques disséminés étaient présents dans le fundus de l'estomac (muqueuse et sous-muqueuse) et dans les bronches, les alvéoles et les vaisseaux correspondants. Dans le groupe de chiens (2 mâles et 2 femelles) traités avec 0,1 mcg/kg, l'examen histopathologique a révélé un cas de dépôts calciques dans la médullaire rénale. Aucun autre effet indésirable n'a été observé dans le groupe traité avec une faible dose.

Toxicité sub-aiguë par voie intraveineuse

Lors d'une étude de 6 semaines chez des rats ayant reçu 0,1, 0,3 et 0,9 mcg/kg/jour d'alfacalcidol, la seule relation dose-effet observée a été sur l'hémoglobininurie. Chez les animaux du groupe recevant la dose la plus élevée, on a observé un arrêt de la croissance,

suivi d'une légère perte de poids, d'un comportement languissant, d'une diminution modérée de la consommation alimentaire, d'une hypothermie et d'une décoloration des muqueuses. Une formation de bourgeons charnus pigmentés sur la cornée était évidente et les autopsies ont permis de déceler une diminution de poids de l'hypophyse, des ovaires et de l'utérus. Des cylindres étaient également présents dans les tubules rénaux et une augmentation du nombre de microcalculs rénaux chez les femelles a été remarquée. Dans le groupe témoin recevant des injections d'excipient, une urémie légèrement élevée et de faibles augmentations de l'hémoglobinurie ont été observées.

Une sensibilité aux injections d'excipient a également été observée lors d'une étude de tolérance de 14 jours effectuée chez des beagles. Les chiens recevant de fortes doses d'excipient (0,4 mL/kg) subissaient, immédiatement après l'injection, une légère hémolyse, qui se résorbait dans les 4 heures qui suivaient. Lors d'une étude de 6 semaines chez des chiens recevant des doses de 0,01, 0,03, 0,09, et 0,18 mcg/kg/jour d'alfacalcidol, des effets ont été observés seulement chez le groupe recevant la dose la plus élevée. En plus d'augmentations du nombre des monocytes, les autopsies ont permis de déceler une calcification vasculaire et une minéralisation dystrophique dans l'aorte et l'estomac. Les reins présentaient une texture plus ferme, la zone du cortex rénal était d'une couleur plus pâle, les tubules étaient dilatés et présentaient une infiltration chronique de cellules inflammatoires.

Toxicité chronique

Des rats ont reçu par voie orale des doses de 0,2, 0,8 et 3,2 mcg/kg/jour d'alfacalcidol durant 6 mois. On a noté des augmentations de concentration de calcium sérique dans tous les groupes à partir de la semaine 9 jusqu'à la fin; les concentrations de phosphates avaient augmenté à la semaine 26 et il y avait une diminution des protéines totales avec les deux doses les plus élevées à la fin de l'étude. L'autopsie a révélé une calcification des tissus mous dans les reins, l'estomac et l'aorte dans les groupes recevant les doses intermédiaires et élevées. On a observé une légère augmentation de la fréquence de calcinose du rein dans le groupe recevant la dose faible.

Lors d'une étude d'une durée de 6 mois chez les chiens, des doses orales initiales d'alfacalcidol étaient de 0,05, 0,1 et 0,2 mcg/kg/jour, mais à cause d'effets indésirables sur le poids corporel et la consommation alimentaire, l'administration de la dose de 0,2 mcg/kg/jour a été interrompue après 72 jours. Chez certains de ces animaux, l'administration a été poursuivie à une dose de 0,025 mcg/kg/jour, dose à laquelle les animaux ont pu se rétablir. À part les effets produits par la dose de 0,2 mcg, il n'y a eu aucun signe clinique ni effets indésirables sur le poids corporel ou la consommation alimentaire. La seule anomalie macroscopique observée a été une augmentation du volume de la rate chez les chiens traités. Deux chiens sacrifiés après avoir reçu la dose de 0,2 mcg/kg et 2 autres chiens après avoir reçu la dose de 0,1 mcg/kg ont présenté des régions de tubules dilatés envahis de basophiles dans les reins. Un chien recevant la dose de 0,2 mcg/kg présentait de nombreux foyers calcifiés dans le chorion du fundus et une rigidité musculaire excessive due à la calcification des tissus mous. Une calcification des tissus mous a été également observée chez un chien traité avec 0,1 mcg/kg/jour.

LEO®

Études de tératogénie

Des études ont été menées chez les rats et les lapins en utilisant des doses quotidiennes de 0,1, 0,3, et 0,9 mcg/kg d'alfacalcidol. Les animaux parents traités avec le médicament ont démontré un gain pondéral inférieur à celui des animaux non-traités. On a observé chez les lapins recevant des doses intermédiaires et élevées une réduction de la taille des portées et du poids des fœtus, mais on n'a observé aucune augmentation significative de la fréquence des malformations fœtales.

L'effet de l'alfacalcidol sur la fonction reproductive chez les rats a été investigué en utilisant les mêmes doses. À la dose la plus élevée, la fréquence des grossesses, la taille des portées et le poids des nouveau-nés ont été significativement inférieurs comparativement aux animaux de contrôle, tant chez les animaux parents que chez les descendants de la première génération. Aucun autre paramètre n'a été affecté et on n'a observé aucun effet retardé du médicament sur la progéniture.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**ONE-ALPHA® (alfacalcidol)
Capsules (0,25 mcg et 1 mcg) et gouttes orales (2 mcg/mL)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ONE-ALPHA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ONE-ALPHA**.

Pourquoi ONE-ALPHA est-il utilisé?

ONE-ALPHA est indiqué pour les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique pour traiter :

- Une basse concentration de calcium dans l'organisme
- Les maladies osseuses
- Une affection dans laquelle la glande parathyroïde est hyperactive (hyperparathoïdie).

Comment ONE-ALPHA agit-il?

One-Alpha contient l'ingrédient médicamenteux alfacalcidol, un agent semblable à la vitamine D. L'alfacalcidol est un médicament qui agit en favorisant l'absorption du calcium dans votre régime.

Quels sont les ingrédients de ONE-ALPHA?

Ingrédient médicamenteux : alfacalcidol

Ingrédients non médicamenteux : Capsules ONE-ALPHA – all-rac- α -tocophérol et huile de sésame; composition de l'enveloppe : gélatine, glycérol, sorbate de potassium, dioxyde de titane, oxyde de fer (III) E172 et oxyde de fer(II) et de difer(III) E172

Gouttes orales ONE-ALPHA – all-rac- α -tocophérol, acide citrique monohydraté, éthanol, macroglycérol hydroxystéarate, parahydroxybenzoate de méthyle, eau purifiée, citrate de sodium et sorbitol

Solution injectable ONE-ALPHA – acide citrique monohydraté, éthanol, propylène glycol, citrate de sodium et eau

ONE-ALPHA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules ONE-ALPHA :

- 0,25 mcg – capsule de couleur crème ayant la forme d'un œuf
- 1 mcg – capsule de couleur brune ayant la forme d'un œuf

LEO®

Gouttes orales ONE-ALPHA :

- solution incolore transparente ou légèrement opalescente

Injection ONE-ALPHA :

- fiole de verre brun, à dose unique contenant une solution incolore transparente pour injection intraveineuse

Ne prenez pas ONE-ALPHA si :

- vous êtes allergiques à l'un ou l'autre des ingrédients de ONE-ALPHA
- vous avez une hypercalcémie (concentration de calcium élevée dans le sang)
- vous savez que vous avez une hyperphosphatémie (concentration de phosphate élevée dans le sang)
- vous avez pris une très grosse dose de vitamine D

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ONE-ALPHA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si on vous a dit que vous aviez un durcissement des artères ou une sclérose des valves du cœur
- si vous prenez des médicaments pour le cœur appelés glucosides cardiaques, comme la digoxine
- si vous avez des problèmes de reins, y compris des pierres aux reins
- si vous êtes enceinte, ou encore si vous devenez enceinte pendant votre traitement. L'utilisation de ONE-ALPHA pendant la grossesse peut nuire à votre bébé.
- si vous allaitez
- si vous souffrez d'alcoolisme et si vous avez une maladie du foie ou êtes épileptique, car la solution injectable et les gouttes orales ONE-ALPHA contiennent de l'alcool

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ONE-ALPHA :

- Les médicaments pour traiter les convulsions (anticonvulsivants)
- Les médicaments qui favorisent le sommeil (barbituriques)
- Les médicaments pour traiter les affections cardiaques (par exemple les glucosides cardiaques, comme la digoxine), un médicament appelé cholestyramine pour faire baisser votre cholestérol, ou aider à faire cesser certains types de diarrhées ou démangeaisons
- Les médicaments qui aident votre organisme à éliminer l'eau (« pilules contre la rétention d'eau » ou diurétiques)
- Les médicaments contre les brûlures d'estomac et les ulcères (antiacides) contenant du magnésium, ou de l'hydroxyde d'aluminium ou du sucralfate
- une huile minérale utilisée comme laxatif

Comment prendre ONE-ALPHA :

La quantité de One-Alpha sera déterminée par votre médecin. SUIVEZ EXACTEMENT LES

LEO®

INSTRUCTIONS DE VOTRE MÉDECIN CONCERNANT LE MOMENT OÙ VOUS DEVEZ PRENDRE CE MÉDICAMENT ET LA FAÇON DE LE PRENDRE. Votre médecin vous fera subir des examens sanguins afin de déterminer si un ajustement de votre dose de ONE-ALPHA est nécessaire.

ONE-ALPHA est généralement administré une fois par jour, avec ou sans aliment ou boisson.

Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments et un régime alimentaire spécial, afin de vous aider à améliorer votre état de santé.

N'arrêtez pas de prendre ONE-ALPHA sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Lorsque vous utilisez les gouttes orales ONE-ALPHA, retirez le capuchon protecteur, mais pas le compte-gouttes en plastique qui est inséré dans le flacon. Pour utiliser le compte-gouttes, tenez la bouteille à l'envers. Le liquide devrait immédiatement couler, mais s'il ne coule pas, tapez doucement sur la bouteille. Ne brassez pas la bouteille.

ONE-ALPHA en solution injectable ne doit être administré que par un médecin ou une infirmière (un infirmier), pendant une hémodialyse, aux patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de ONE-ALPHA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONE-ALPHA?

En prenant ONE-ALPHA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Affections gastro-intestinales :	Nausées, vomissements, constipation, diarrhées, perte d'appétit, perte de poids, douleur abdominale, bouche sèche
Troubles du système nerveux :	Sensation de faiblesse, somnolence, étourdissements
Peau :	Démangeaisons, éruption
Généralités :	Céphalées, transpiration, écoulement nasal, perte de libido, sensation de chaleur

ONE-ALPHA peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang ou d'urine. Votre médecin décidera quand effectuer ces analyses et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Nausées/vomissements	✓		
Sensation de faiblesse, somnolence	✓		
Sensation d'étourdissement	✓		
Fréquence cardiaque rapide ou irrégulière		✓	
Hypertension : maux de tête sévères, sensation de fatigue et de confusion, troubles de la vision, douleur à la poitrine et difficulté à respirer, palpitation dans la poitrine, dans le cou ou les oreilles		✓	
Douleur osseuse nouvelle ou inhabituelle sévère au niveau articulaire ou musculaire		✓	
Goût métallique		✓	
Soif et miction excessives		✓	
Inflammation oculaire associée à de la douleur, de la rougeur, de la sensibilité à la lumière et à une vision diminuée		✓	
Pancréatite (enflure du pancréas) : longues périodes de douleur dans la région de l'estomac ou de l'intestin qui peuvent être ressenties dans le dos. Vous pourriez également vomir.		✓	
Calcification (durcissement) des tissus mous, des vaisseaux sanguins ou des yeux		✓	
Résultats inhabituels d'analyses sanguines : taux de cholestérol élevé, élévation de l'AUS, taux élevé d'albumine et de calcium dans l'urine, calcium ou phosphore ou enzymes hépatiques élevés dans le sang		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Pierres aux reins : douleur sévère sur les côtés et dans le dos, douleur lors de la miction, changement dans l'apparence de l'urine. Vous pourriez aussi avoir des nausées et des vomissements.			✓
Problèmes de santé mentale comme une perte de contact avec la réalité (psychose)			✓

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage de ONE-ALPHA :

Les capsules orales de 0,25 mcg doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) Protéger de la lumière directe du soleil.

Les capsules orales de 1 mcg doivent être conservées à une température inférieure à 25 °C. Protéger de la lumière directe du soleil.

Les gouttes orales doivent être conservées dans la boîte au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger de la lumière directe du soleil. Utiliser dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon.

Les fioles pour injection intraveineuse doivent être gardées dans la boîte et réfrigérées (2 à 8 °C). Protéger de la lumière directe du soleil. Bien agiter avant l'emploi. Fiole à usage unique.

LEO®

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. ONE-ALPHA contient suffisamment de médicament pour mettre sérieusement en danger la santé d'un enfant.

Ne pas utiliser ONE-ALPHA après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Pour en savoir davantage au sujet de ONE-ALPHA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (www.leo-pharma.ca) ou en téléphonant le 1-800-668-7234.

Le présent dépliant a été rédigé par LEO Pharma Inc.

Dernière révision : 14-AOÛT-2017