

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ PRODUKTU

1. NÁZOV LIEKU

Alfacalcidol STADA 1 µg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 1 mikrogram alfakalcidolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Hnedé, matné, mäkké želatínové kapsuly oválneho tvaru obsahujúce číru bezfarebnú tekutinu.

Veľkosť je približne $9,5 \pm 1 \text{ mm} \times 5,5 \pm 1 \text{ mm}$

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alfacalcidol STADA je indikovaný pri stavoch, pri ktorých dochádza k poruche metabolizmu vápnika v dôsledku narušenej 1- α hydroxylácie, ako napríklad pri zníženej funkcii obličiek. Hlavné indikácie sú:

- a) Ťažká alebo progresívna sekundárna hyperparatyreóza vedúca k renálnej osteodystrofii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou renálnou insuficienciou
- b) Hypokalcémia spôsobená hypoparatyreózou (pooperačná, idiopatická) u dospelých
- c) Pseudodeficientná rachitída (závislá od vitamínu D) a osteomalácia u detí starších ako 6 rokov a s telesnou hmotnosťou > 20 kg, dospievajúcich a dospelých
- d) Hypofosfatemická vitamín D rezistentná rachitída a osteomalácia u detí starších ako 6 rokov a s telesnou hmotnosťou > 20 kg, dospievajúcich a dospelých

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí a pediatrickí pacienti starší ako 6 rokov a s telesnou hmotnosťou viac ako 20 kg:

1 mikrogram/deň

Starší pacienti: 0,5 mikrogramu/deň

Aby sa predišlo hyperkalciémii, dávka sa má upraviť podľa biochemickej odpovede. Indexy odpovede zahŕňajú plazmatické hladiny vápnika, ALP, PTH, ako aj rádiografické a histologické vyšetrenia.

Dávka alfakalcidolu sa má upravovať podľa týždenných meraní plazmatických koncentrácií vápnika a fosforu. Denná dávka kapsúl alfakalcidolu sa môže zvyšovať o 0,25 – 0,5 mikrogramu. Po stanovení dávky sa majú plazmatické hladiny vápnika, fosforu a kreatinínu zistiť každé 2-4 týždne.

Väčšina dospelých pacientov reaguje na dávky medzi 1 a 3 mikrogramami denne. Ťažká hypokalcémia sa upravuje rýchlejšie pri vyšších dávkach alfakalcidolu (napr. 3-5 µg) spolu s doplnkami vápnika. Keď existuje biochemický alebo rádiografický dôkaz hojenia kostí (a u hypoparatyroidných pacientov, keď sa dosiahli normálne hladiny vápnika v plazme), dávka vo všeobecnosti klesá. Udržiavacie dávky sú

vo všeobecnosti v rozmedzí 0,25 až 1 mikrogram denne.

Ak sa vyskytne hyperkalcémia, Alfacalcidol STADA sa musí vysadiť, kým sa vápnik v plazme nevráti do normálu (približne 1 týždeň), potom sa musí znovu začať s polovicou predchádzajúcej dávky.

Spôsob podávania: Perorálne

Kapsuly sa majú prehltnúť a najlepšie zapiť vodou. Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť.

Pediatrická populácia.

Alfacalcidol STADA sa nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov kvôli riziku udusenía. Kapsula sa nesmie žuvať ani drviť. Malé deti nemusia byť schopné kapsulu prehltnúť a je potrebné zvážiť alternatívnu formu podávania, napr. perorálne kvapky.

4.3 Kontraindikácie

Hyperkalcémia

Hyperkalcúria

Nefrolitiáza

Nefrokalcinóza

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby alfakalcidolom sa má často monitorovať plazmatický vápnik, fosfát a kreatinín, najmä u detí, pacientov s poruchou funkcie obličiek a pacientov užívajúcich vysoké dávky (pozri časť 4.2). Ak sa to považuje za klinicky indikované, je potrebné monitorovať parathormón, alkalickú fosfatázu a kalcium×fosfátový produkt (CA×P).

Počas liečby Alfakalcidolom STADA sa môže vyskytnúť hyperkalcémia. Preto majú byť pacienti informovaní o príznakoch hyperkalcémie (pozri časť 4.9).

Hyperkalcémia sa môže rýchlo upraviť prerušením liečby alfakalcidolom približne za jeden týždeň, kým sa hladina vápnika nenormalizuje. Alfakalcidol sa potom môže znovu začať podávať v zníženej dávke (polovica poslednej použitej dávky) a pokračovať v monitorovaní plazmatického vápnika. V zriedkavých prípadoch sa môže objaviť závažná hyperkalcémia. Tento stav je potenciálne život ohrozujúci a vyžaduje si akútnu, aktívnu liečbu, pozri časť 4.9.

Hyperkalcémia môže zhoršiť aterosklerózu a sklerózu srdcových chlopní. Keď sa alfakalcidol používa u pacientov s týmito ochoreniami, treba sa vyhnúť hyperkalcémii (pozri časť 4.2). Pozoruje sa prechodné a tiež dlhodobé zhoršenie funkcie obličiek. Alfakalcidol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s kalcifikáciou v pľúcach, pretože to môže viesť k ochoreniu srdca.

Hyperkalcémia v spojení s hyperfosfatémiou zvyšuje riziko metastatickej kalcifikácie. Pri ochoreniach, pri ktorých sa môže vyskytnúť hyperfosfatémia, napr. znížená funkcia obličiek, by sa mali použiť látky viažuce fosfáty.

Alfacalcidol STADA sa má používať s opatrnosťou u pacientov s granulomatóznymi ochoreniami, ako je sarkoidóza, kde je citlivosť vitamínu D zvýšená v dôsledku zvýšenej hydroxylačnej aktivity.

Dodatočné podávanie vápnika sa má vykonávať len pod lekárskej dohľadom. V takýchto prípadoch sa musia monitorovať hladiny vápnika v sére, pretože to môže zvýšiť riziko hyperkalcémie.

Pediatrická populácia

Alfacalcidol STADA sa nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov kvôli riziku udusenía.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tiazidové diuretiká

Súbežné užívanie tiazidových diuretik môže zvýšiť riziko hyperkalciémie. Je potrebné sledovať hladiny vápnika.

Prípravky obsahujúce vitamín D/iné analógy alebo metabolity vitamínu D

Súbežné užívanie prípravkov s obsahom vitamínu D spolu s alfakalcidolom môžu zvýšiť riziko hyperkalciémie. Treba sa tiež vyhnúť použitiu viacerých analógov vitamínu D.

Antikonvulzíva

Antikonvulzíva (napr. barbituráty, fenytoín, karbamazepín alebo primidón) majú účinky indukujúce enzýmy, čo vedie k zvýšenému metabolizmu alfakalcidolu. Pacienti užívajúci antikonvulzíva môžu vyžadovať väčšie dávky Alfakalcidolu STADA.

Antacidá s obsahom horčička

Absorpcia antacid obsahujúcich horčička môže byť zvýšená Alfakalcidolom STADA, čím sa zvyšuje riziko hypermagneziémie.

Prípravky s obsahom hliníka

Alfakalcidol STADA môže zvýšiť sérovú koncentráciu hliníka. U pacientov užívajúcich prípravky obsahujúce hliník (napr. hydroxid hlinitý, sukralfát) je potrebné sledovať prejavy toxicity súvisiacej s hliníkom.

Sekvestranty žľových kyselín

Súbežné perorálne podávanie sekvestrantov žľových kyselín ako je cholestyramín, môže zhoršiť črevnú absorpciu perorálnych liekových foriem alfakalcidolu. Alfakalcidol STADA sa má podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití sekvestrantu žľových kyselín, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko interakcie.

Parafínový olej/minerálny olej (používaný ako laxatívum)

V dôsledku rozpustnosti v tukoch sa alfakalcidol môže rozpustiť v parafínovom oleji a absorpcia v čreve sa môže znížiť. Odporúča sa používať iné typy laxatív alebo aspoň odstupňované dávky.

Orlistat

Absorpciu vitamínov rozpustných v tukoch, ako je napríklad alfakalcidol, t.j. analógu vitamínu D rozpustného v tukoch, môže orlistat znížiť.

Rifampicín a izoniazid

Liečba rifampicínom a izoniazidom môže tiež zmeniť stav vitamínu D, pretože CYP3A4 je indukovaný rifampicínom a inhibovaný izoniazidom. Tieto interakcie sa môžu týkať aj alfakalcidolu, pretože má zodpovedajúci mechanizmus účinku a jeho metabolizmus je sprostredkovaný prostredníctvom CYP3A4.

Digitalisové prípravky

Hyperkalcémia u pacientov užívajúcich digitalisové prípravky môže vyvolať srdcové arytmie. Preto môže byť v prípade súbežnej liečby digitalisovými glykozidmi indikované monitorovanie hladín vápnika a elektrokardiogram (EKG).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití alfakalcidolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Počas tehotenstva je potrebné vyhnúť sa predávkovaniu vitamínom D, pretože dlhotrvajúca hyperkalcémia môže viesť k fyzickej a mentálnej retardácii, supralvalválnej aortálnej stenóze a retinopatii dieťaťa. Alfakalcidol STADA sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie:

Alfakalcidol sa vylučuje do materského mlieka. To môže ovplyvniť metabolizmus vápnika u dojčťa. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/zdržať sa liečby Alfakalcidolom STADA po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Dojčené deti matiek užívajúcich alfakalcidol sa majú starostlivo sledovať kvôli hyperkalcémii. Musí sa brať do úvahy možná suplementácia vitamínu D u dieťaťa.

Fertilita

Neexistujú žiadne klinické štúdie o účinku alfakalcidolu na fertilitu. Neklinická štúdia nepreukázala vplyv na plodnosť u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alfakalcidol STADA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacient má byť informovaný, že počas liečby sa môže objaviť závrat a počas vedenia vozidla alebo obsluhy strojov je potrebné prijať potrebné opatrenia.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú rôzne kožné reakcie, ako je pruritus a vyrážka, hyperkalcémia, gastrointestinálna bolesť/nepohodlie a hyperfosfatémia.

Príznaky hyperkalcémie sú bolesť hlavy, slabosť, hypertenzia, somnolencia, závraty, potenie, anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, polyúria, polydipsia a bolesť svalov a kostí a kovová chuť.

Dlhotrvajúca hyperkalcémia môže viesť k nefrokalcinóze/nefrolitiáze a zníženej funkcii obličiek, pozri časť 4.4. Po uvedení lieku na trh bolo hlásené zlyhanie obličiek.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov (SOC) a jednotlivých nežiaducich účinkov sú uvedené počnúc najčastejšie hlásenou frekvenciou. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté:	Hyperkalciémia Hyperfosfatémia
Psychické poruchy	
Neznáme:	Stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	
Menej časté:	Bolesť hlavy
Zriedkavé:	Závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Bolesť brucha a nepohodlie
Menej časté:	Hnačka
	Vracanie
	Zápcha
	Nevôľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Vyrážka*
	Pruritus
	* boli hlásené rôzne typy vyrážkových reakcií, ako je erytematózna, makulopapulárna a pustulárna
Neznáme:	Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Hyperkalciúria
Menej časté:	Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) Nefrolitiáza/nefrokalcinóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Vyčerpanosť / asténia / malátnosť Kalcinóza

Pediatrická populácia

Pozorovaný bezpečnostný profil je podobný pre detskú populáciu aj pre dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hyperkalcémiia sa lieči prerušením podávania Alfacalcidolu STADA. Príznaky hyperkalcémiie sú:

- Anorexia
- Zápcha alebo hnačka
- Polyúria
- Polydipsia
- Potenie
- Slabosť, bolesť hlavy, nevoľnosť, sucho v ústach
- Bolesť svalov a kostí
- Kovová chuť
- Somnolencia
- Vertigo

Medzi neskoré symptómy hyperkalcémiie patrí polyúria, polydipsia, anorexia, pokles hmotnosti, pankreatitída, pruritus, hypertermia, znížené libido, zvýšená hladina BUN, albuminúria, hypercholesterolémia, zvýšené transaminázy, ektopická kalcifikácia, nefrokalcinóza, hypertenzia a srdcové arytmie.

V závažných prípadoch hyperkalcémiie sa majú vykonať všeobecné podporné opatrenia. Udržiavajte pacienta dobre hydratovaného i.v. infúziou fyziologického roztoku (nútená diuréza), merajte hodnoty elektrolytov, vápnika a funkcie obličiek; posúďte elektrokardiografické abnormality, najmä u pacientov na digitalise. Konkrétnejšie by sa mala zväziť liečba glukokortikosteroidmi, slučkovými diuretikami, bisfosfonátmi, kalcitonínom a prípadne hemodialýza s nízkym obsahom vápnika.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitamín D a analógy. ATC kód: A11CC03

Mechanizmus účinku

Porucha 1- α -hydroxylácie v obličkách znižuje endogénnu produkciu 1,25-dihydroxyvitamínu D. Toto prispieva k poruchám v metabolizme minerálov vyskytujúcim sa pri niektorých ochoreniach vrátane ochorenia kostí spôsobeného poruchou obličiek („renal bone disease“), hypoparatyroidizmu a rachitídy závislej od vitamínu D.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov so zlyhávaním obličiek 1 - 5 mikrogramov/deň 1 α -hydroxyvitamínu D zvýšilo črevnú absorpciu vápnika a fosforu v závislosti od dávky. Tento účinok bol pozorovaný do 3 dní od začiatku užívania lieku a naopak, bol zvrátený do 3 dní po jeho vysadení.

U pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek sa zistilo zvýšenie hladiny vápnika v sére do 5 dní po podaní alfacalcidolu v dávke 0,5 - 1,0 mikrogramu/deň. Keďže hladina vápnika v sére sa zvyšovala, PTH hladiny a alkalická fosfatáza klesali na normál.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Alfakalcidol sa pasívne a takmer úplne absorbuje v tenkom čreve.

Biotransformácia a eliminácia

Alfakalcidol sa v pečeni rýchlo konvertuje na 1,25-dihydroxyvitamín D. Ide o metabolit vitamínu D, ktorý pôsobí ako regulátor metabolizmu vápnika a fosfátov. Keďže táto konverzia je rýchla, klinické účinky Alfakalcidolu STADA a 1,25-dihydroxyvitamínu D sú veľmi podobné. 1,25-dihydroxyvitamín D je transportovaný do krvi pomocou špecifického transportného proteínu („ α -globulín“). Vitamín D sa metabolizuje na niekoľko polárne neaktívnych metabolitov a vylučuje sa primárne žľou.

Polčas alfakalcidolu je približne 4 hodiny. Farmakologický účinok je 3-5 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita:

Neklinická toxicita alfakalcidolu sa pripisuje známemu účinku kalcitriolu vitamínu D na homeostázu vápnika, ktorý je charakterizovaný hyperkalcémiou, hyperkalcúriou a prípadne kalcifikáciou mäkkých tkanív.

Genotoxicita a karcinogenita:

Alfakalcidol nie je genotoxický. Štúdie karcinogenity neboli vykonané.

Reprodukčná toxicita:

Neboli pozorované žiadne špecifické účinky alfakalcidolu na fertilitu potkanov alebo správanie potomstva u potkanov a králikov. Pri embryofetálnom vývoji bola pri vysokých dávkach pozorovaná fetálna toxicita postačujúca na spôsobenie toxicity u matky (potraty po zahniezdení, menší vrh a menšia hmotnosť mláďat). Je známe, že vysoké dávky vitamínu D sú u pokusných zvierat teratogénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom
Butylhydroxyanizol
Butylhydroxytoluén

Obal kapsuly obsahuje
želatína
glycerol
oxid železitý, čierny
oxid železitý, červený
čistená voda

Kapsula obsahuje tieto farbivá:
červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alfacalcidol STADA 1 µg mäkké kapsuly sú balené do ALU/PVC/PVdC blistrov a blistrov s jednotlivými dávkami v škatulke.
Každé balenie obsahuje 30, 50, 90, 100 kapsúl alebo 30x1, 50x1, 90x1, 100x1 kapsulu.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

86/0176/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023