

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alfacalcidol ELC, 0,25 mikrograma, kapsułki miękkie

Alfacalcidol ELC, 0,5 mikrograma, kapsułki miękkie

Alfacalcidol ELC, 1,0 mikrogram, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alfacalcidol ELC 0,25 mikrograma kapsułki miękkie: każda kapsułka miękka zawiera 0,25 mikrograma alfakalcydolu.

Alfacalcidol ELC 0,5 mikrograma kapsułki miękkie: każda kapsułka miękka zawiera 0,5 mikrograma alfakalcydolu.

Alfacalcidol ELC 1,0 mikrogram kapsułki miękkie: każda kapsułka miękka zawiera 1,0 mikrogram alfakalcydolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera 98,7 mg oleju arachidowego (oleju z orzeszków ziemnych), 1,0 mg etanolu bezwodnego i 10 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Alfacalcidol ELC 0,25 mikrograma: czerwonobrazowe, owalne, miękkie kapsułki żelatynowe zawierające klarowny, jasnożółty, oleisty płyn. Przybliżone wymiary to 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfacalcidol ELC 0,5 mikrograma: jasnoróżowe, owalne, miękkie kapsułki żelatynowe zawierające klarowny, jasnożółty, oleisty płyn. Przybliżone wymiary to 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfacalcidol ELC 1,0 mikrogram: bladeżółte, owalne, miękkie kapsułki żelatynowe zawierające klarowny, jasnożółty, oleisty płyn. Przybliżone wymiary to 10,4 mm x 5,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alfacalcidol ELC jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku powyżej 4 lat, młodzieży i dorosłych.

Produkt leczniczy Alfacalcidol ELC jest wskazany do stosowania w przypadku chorób przebiegających z zaburzeniami metabolizmu wapnia z powodu zakłócenia 1- α -hydroksylacji, np. w przypadku pogorszenia czynności nerek. Główne wskazania do stosowania to:

- a) osteodystrofia nerek,
- b) nadczynność przytarczyc (z chorobą nerek),
- c) niedoczynność przytarczyc,
- d) krzywica i osteomalacja związana z pseudoniedoborem witaminy D,

e) krzywica i osteomalacja hipofosfatemiczna, oporna na witaminę D.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa ze wszystkich wskazań:

Dorośli:	0,25 do 0,50 mikrograma/dobę
Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku:	0,25 do 0,50 mikrograma/dobę
Dzieci w wieku powyżej 4 lat:	0,25 do 0,50 mikrograma/dobę

W zależności od reakcji biochemicznej dawkę produktu leczniczego Alfacalcidol ELC należy następnie dostosować, aby uniknąć hiperkalcemii. Do wskaźników reakcji należą: stężenie wapnia w osoczu (najlepiej skorygowane o wiązanie z białkami), aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie fosforanów oraz iloczyn stężeń wapnia i fosforanów, aktywność parathormonu, a także wyniki badań radiologicznych i histologicznych.

Na początku leczenia stężenia w osoczu należy mierzyć co tydzień. Dobową dawkę produktu leczniczego Alfacalcidol ELC można zwiększać stopniowo o 0,25–0,5 mikrograma. Po ustaleniu dawki produktu leczniczego stężenia wapnia, fosforu i kreatyniny w osoczu należy oznaczać co 2–4 tygodnie.

Kiedy występują biochemiczne lub radiologiczne dowody na gojenie kości (oraz u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, kiedy osiągnięto prawidłowe stężenia wapnia w osoczu), dawkę zazwyczaj zmniejsza się. Dawki podtrzymujące wynoszą zwykle od 0,25 do 1 mikrograma na dobę. Jeśli występuje hiperkalcemia, produkt leczniczy Alfacalcidol ELC należy odstawić do momentu unormowania się stężeń wapnia w osoczu (około 1 tygodnia), a następnie wznowić jego podawanie w dawce o połowę mniejszej.

Dawka początkowa produktu leczniczego Alfacalcidol ELC jest podobna u dzieci w wieku powyżej 4 lat, dorosłych i osób w podeszłym wieku. W razie konieczności podania dawki mniejszej niż 0,25 mikrograma dostępne są inne preparaty.

(a) Osteodystrofia nerkowa:

Przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Alfacalcidol ELC kapsułki miękkie należy rozważyć podanie leków wiążących fosfor, aby zapobiec hiperfosfatemii. Częste wykonywanie pomiarów stężenia wapnia w osoczu jest szczególnie ważne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ długotrwała hiperkalcemia może nasilać pogorszenie czynności nerek.

(b) Nadczynność przytarczyc:

U pacjentów z pierwotną lub trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc, którzy mają zostać poddani paratyroidektomii, przedoperacyjne leczenie produktem leczniczym Alfacalcidol ELC przez 2–3 tygodnie nie nasila hiperkalcemii przedoperacyjnej. Aby zmniejszyć hipokalcemię pooperacyjną, produkt leczniczy Alfacalcidol ELC należy podawać do momentu unormowania się stężenia fosfatazy alkalicznej w osoczu lub wystąpienia hipokalcemii.

(c) Niedoczynność przytarczyc:

Ciężką hipokalcemię można szybciej skorygować za pomocą wyższych dawek produktu leczniczego Alfacalcidol ELC (np. 3–5 mikrogramów) podawanego razem z suplementami wapnia.

(d) Krzywica i osteomalacja związana z pseudoniedoborem witaminy D

W leczeniu zaleca się dawkę od 0,5 do 2,0 µg. Alfakalcydol należy podawać razem z witaminą D, 25(OH)-witaminą D oraz 1α(OH)-witaminą D.

(e) Krzywica i osteomalacja hipofosfatemiczna, oporna na witaminę D

Ani wysokie dawki niezmienionej witaminy D ani suplementy fosforanowe nie są w pełni zadowalające. Leczenie alfakalcydołem (1 do 3 µg/dobę) szybko łagodzi miopatię oraz zwiększa retencję wapnia i fosforanów. U niektórych pacjentów konieczne może być podanie suplementów fosforanowych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Hiperkalcemia,

Nadwrażliwość na alfakalcydol, olej arachidowy (olej z orzeszków ziemnych) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia produktem leczniczym Alfacalcidol ELC należy regularnie monitorować stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, iloczyn stężeń wapnia i fosforanów oraz aktywność parathormonu (PTH). Dotyczy to zwłaszcza dzieci, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Alfacalcidol ELC należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- leczonych glikozydami nasercowymi lub pochodnymi naparstnicy, ponieważ u tych osób hiperkalcemia może doprowadzić do zaburzeń rytmu serca;
- z kamicą nerkową.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alfacalcidol ELC może wystąpić hiperkalcemia. Wczesne objawy to:

- wielomocz,
- nadmierne pragnienie,
- osłabienie, ból głowy, nudności, zaparcia,
- suchość w jamie ustnej,
- bóle mięśni i kości,
- metaliczny posmak w ustach.

W przypadku hiperkalcemii leczenie alfakalcydołem należy przerwać do momentu unormowania się stężeń wapnia w surowicy, co zajmuje zwykle około 1 tygodnia. Leczenie alfakalcydołem można wówczas wznowić, stosując połowę dotychczasowej dawki.

Hiperkalcemia w połączeniu z hiperfosfatemią zwiększa ryzyko wapnienia przerzutowego. W przypadku chorób przebiegających z hiperfosfatemią, np. pogorszenie czynności nerek, należy zastosować leki wiążące fosfor.

Pacjenci ze względnie wysokimi początkowymi stężeniami wapnia w osoczu mogą mieć

autonomiczną nadczynność przytarczyc, często niereagującą na terapię produktem leczniczym Alfacalcidol ELC kapsułki miękkie. W związku z tym wskazane może być zastosowanie innych metod leczenia.

Produkt leczniczy Alfacalcidol ELC kapsułki miękkie zawiera olej arachidowy (olej z orzeszków ziemnych). Jeśli pacjent jest uczulony na orzeszki ziemne lub soję, nie powinien przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy zawiera także sorbitol jako substancję pomocniczą. W związku z tym nie powinni go przyjmować pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy. Produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg w jednej kapsułce.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hiperkalcemia u pacjentów przyjmujących preparaty naparstnicy może wywoływać zaburzenia rytmu serca.

Pacjenci przyjmujący barbiturany lub leki przeciwdrgawkowe mogą wymagać większych dawek produktu leczniczego Alfacalcidol ELC w celu wywołania pożądanego efektu, co wynika z indukcji enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za detoksyfikację.

Jednoczesne stosowanie kolestyrminy może zakłócać wchłanianie alfakalcydolu w jelitach.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, ponieważ może wystąpić podwyższone ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.

W trakcie leczenia alfakalcydolem nie należy stosować leków zobojętniających kwas żołądkowy ani leków przeczyszczających zawierających magnez, z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia hipermagnezdemii. Jednocześnie z alfakalcydolem nie należy podawać witaminy D i jej analogów, ani preparatów wapnia lub leków zawierających wapń .

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania alfakalcydolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla człowieka nie są znane. Należy zachować ostrożność, przepisując produkt leczniczy kobietom w ciąży, ponieważ hiperkalcemia w okresie ciąży może doprowadzić do wystąpienia wad wrodzonych u potomstwa.

Z tego względu alfakalcydolu nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Podjeżdza się, że alfakalcydol przenika do mleka ludzkiego. W przypadku stosowania w dużych dawkach nie można wykluczyć hiperkalcemii u niemowlęcia. Z powodu niewystarczających danych nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia alfakalcydolem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu alfakalcydolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alfacalcidol ELC nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są różne reakcje skórne, np. świąd i wysypka, hiperkalcemia, ból/dyskomfort dotyczący układu pokarmowego oraz hiperfosfatemia.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności nerek.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Poszczególne działania niepożądane wymieniono, zaczynając od najczęściej zgłaszanych. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są wymienione według malejącej ciężkości.

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hiperkalcemia Hiperfosfatemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często:	Bóle głowy
Rzadko:	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Ból i dyskomfort w jamie brzusznej
Niezbyt często:	Biegunka Wymioty Zaparcia Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka* Świąd *Zgłaszano różne rodzaje wysypki, np. rumieniową, grudkowo-plamistą i krostkową.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Hiperkalciuria
Niezbyt często:	Zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) Kamica nerkowa/wapnica nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Zmęczenie/osłabienie/złe samopoczucie Wapnica

Dzieci i młodzież

Obserwowany profil bezpieczeństwa jest podobny u dzieci i dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa.
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Hiperkalcemię należy leczyć, przerywając podawanie produktu leczniczego Alfacalcidol ELC.

W ciężkich przypadkach hiperkalcemii należy zastosować leczenie podtrzymujące. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić, podając dożylny wlew roztworu chlorku sodu 0,9% (diureza wymuszona), oznaczyć stężenia elektrolitów, wapnia oraz wskaźniki czynności nerek, ocenić nieprawidłowości w zapisie EKG (zwłaszcza u pacjentów przyjmujących preparaty naparstnicy). Należy rozważyć leczenie glikokortykosteroidami, diuretykami pętlowymi, bisfosfonianami, kalcytoniną oraz, ostatecznie, hemodializę o niskiej zawartości wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witaminy; witamina D i analogi. Kod ATC: A11CC03

Mechanizm działania

Alfakalcydol ulega w wątrobie szybkiej konwersji do 1,25-dihydroksywitaminy D₃, metabolitu witaminy D₃, który pełni rolę regulatora metabolizmu wapnia i fosforanów. Dzięki tej szybkiej konwersji terapeutyczne zalety alfa-D₃ (alfakalcydolu) są praktycznie takie same jak 1,25-dihydroksywitaminy D₃. Główny efekt polega na zwiększeniu stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D₃ we krwi i zwiększeniu w ten sposób wchłaniania wapnia i fosforanów w jelitach, nasileniu mineralizacji kości, obniżeniu stężenia parathormonu w osoczu, a także ograniczeniu resorpcji kości ze złagodzeniem bólu kości i mięśni.

Zakłócenia 1 α -hydroksylacji w nerkach powodują ograniczenie endogennego wytwarzania 1,25-dihydroksywitaminy D. Przyczynia się to do zaburzeń metabolizmu składników mineralnych, jakie obserwuje się w przebiegu kilku chorób, w tym osteodystrofii nerkowej, niedoczynności przytarczyc oraz krzywicy zależnej od witaminy D. Zaburzenia te, których skorygowanie wymaga zastosowania dużych dawek niezmienionej witaminy D, reagują na małe dawki produktu leczniczego Alfacalcidol ELC.

Działanie farmakodynamiczne

Opóźnienie w odpowiedzi i duża dawka niezbędna w przypadku leczenia tych chorób za pomocą niezmienionej witaminy D utrudniają modyfikację dawki. Może to doprowadzić do wystąpienia nieprzewidywanej hiperkalcemii, której skorygowanie może zająć kilka tygodni lub miesięcy. Główną zaletą produktu leczniczego Alfacalcidol ELC jest szybsze pojawienie się odpowiedzi, co umożliwia bardziej precyzyjne dostosowanie dawki. W razie wystąpienia niezamierzonej hiperkalcemii może ona ulec poprawie w ciągu kilku dni po odstawieniu produktu leczniczego.

U pacjentów z niewydolnością nerek 1–5 mikrogramów 1α -hydroksywitaminy D (1α -OHD₃) na dobę zwiększało wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie w sposób zależny od dawki. Efekt ten obserwowano w ciągu 3 dni od rozpoczęcia stosowania leku i, odwrotnie, ustępował on w ciągu 3 dni po jego odstawieniu.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek wykazywali zwiększone stężenia wapnia w surowicy w ciągu 5 dni od podania 1α -OHD₃ w dawce 0,5–1,0 mikrograma/doba. Ze wzrostem stężenia wapnia w surowicy obserwowano spadek stężenia PTH i fosfatazy alkalicznej do wartości prawidłowych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Alfakalcydol jest wchłaniany biernie i prawie całkowicie w jelicie cienkim. 1α -OHD₃ powoduje także wzrost stężenia fosforu nieorganicznego w osoczu, co wynika z nasilenia wchłaniania w jelitach i wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych. Ten ostatni efekt wynika z supresji PTH wywołanej przez 1α -OHD₃. Wpływ leku na wchłanianie wapnia był około dwukrotnie silniejszy niż na wchłaniania fosforu.

Metabolizm

Alfakalcydol ulega w wątrobie szybkiej konwersji do 1,25-dihydroksywitaminy D. Jest to metabolit witaminy D, który pełni rolę regulatora metabolizmu wapnia i fosforanów. Ponieważ konwersja zachodzi szybko, kliniczne efekty produktu leczniczego Alfacalcidol ELC i 1,25-dihydroksywitaminy D są bardzo podobne.

Eliminacja

Okres półtrwania alfakalcydolu wynosi 4 godziny. Efekt farmakologiczny pojawia się po 3–5 dniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła:

Niekliniczna toksyczność alfakalcydolu jest wiązana ze znanym, właściwym dla witaminy D, wpływem kalcytriolu na homeostazę wapnia, która charakteryzuje się hiperkalcemią, hiperkalciurią i, ostatecznie, wapnieniem tkanki miękkiej.

Genotoksyczność:

Alfakalcydol nie jest genotoksyczny.

Toksyczność reprodukcyjna:

U szczurów i królików nie zaobserwowano specyficznego wpływu alfakalcydolu na płodność ani na zachowanie potomstwa. W kontekście rozwoju zarodka i płodu toksyczny wpływ na płód (poronienie po implantacji, mniejsze mioty i niższa masa ciała młodych) obserwowano po zastosowaniu dawek na tyle dużych, aby spowodować toksyczność u matek. Wiadomo, że duże dawki witaminy D są teratogenne u zwierząt doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas cytrynowy bezwodny

all-*rac*- α -tokoferol

Propylu galusan (E 310)

Etanol bezwodny

Olej arachidowy oczyszczony

Skład osłonki kapsułki

Zelatyna

Glicerol

Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony

Woda oczyszczona

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – tylko w kapsułkach o mocy 0,25 mikrograma i 0,5 mikrograma

Żelaza tlenek czarny (E 172) – tylko w kapsułkach o mocy 0,25 mikrograma

Żelaza tlenek żółty (E 172) – tylko w kapsułkach o mocy 1,0 mikrograma

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt leczniczy Alfakalcydol 0,25 mikrograma, 0,5 mikrograma i 1,0 mikrogram kapsułki miękkie należy zużyć w ciągu 90 dni od otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki z białego, nieprzezroczystego HDPE, z białą, nieprzezroczystą zakrętką z HDPE oraz folią zabezpieczającą, w tekturowym pudełku.

30 lub 50 kapsułek.

Pojemniki z białego, nieprzezroczystego HDPE, z białą, nieprzezroczystą zakrętką z PP oraz folią zabezpieczającą, w tekturowym pudełku.

90 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ELC Group s.r.o.
Karolinska 650/1, Karlin
186 00, Praga 8
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO

OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**