

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alfakalcidol ELC Group 0,25 mikrograma mehke kapsule

Alfakalcidol ELC Group 0,5 mikrograma mehke kapsule

Alfakalcidol ELC Group 1 mikrogram mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alfakalcidol ELC Group 0,25 mikrograma mehke kapsule: Ena mehka kapsula vsebuje 0,25 mikrograma alfakalcidola.

Alfakalcidol ELC Group 0,5 mikrograma mehke kapsule: Ena mehka kapsula vsebuje 0,5 mikrograma alfakalcidola.

Alfakalcidol ELC Group 1 mikrogram mehke kapsule: Ena mehka kapsula vsebuje 1,0 mikrograma alfakalcidola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena mehka kapsula vsebuje 98,7 mg arašidovega olja (olja zemeljskega oreška), 1,0 mg brezvodnega etanola in 10 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka (kapsula)

Alfakalcidol ELC Group 0,25 mikrograma: ovalne mehke želatinaste kapsule rdečkasto rjave barve, ki vsebujejo svetlo rumeno bistro oljnato tekočino. Velikost je približno 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfakalcidol ELC Group 0,5 mikrograma: ovalne mehke želatinaste kapsule svetlo rožnate barve, ki vsebujejo svetlo rumeno bistro oljnato tekočino. Velikost je približno 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfakalcidol ELC Group 1 mikrogram: ovalne mehke želatinaste kapsule blede rumene barve, ki vsebujejo svetlo rumeno bistro oljnato tekočino. Velikost je približno 10,4 mm x 5,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alfakalcidol ELC Group je indicirano pri otrocih, starih več kot 4 leta, mladostnikih in odraslih.

Zdravilo Alfakalcidol ELC Group je indicirano pri stanjih, pri katerih je presnova kalcija motena zaradi oslABLJENE 1- α -hidroksilacije, na primer pri zmanjšanem delovanju ledvic. Glavne indikacije so:

- a) ledvična osteodistrofija
- b) hiperparatiroidizem (z boleznijo kosti)
- c) hipoparatiroidizem
- d) rahitis in osteomalacija zaradi navideznega pomanjkanja vitamina D (od vitamina D odvisni tip)
- e) hipofosfatemični rahitis in osteomalacija, odporna proti vitaminu D

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek za vse indikacije:

Odrasli bolniki:	0,25–0,50 mikrograma/dan
Odmerjanje pri starejših bolnikih:	0,25–0,50 mikrograma/dan
Otroci, stari več kot 4 leta:	0,25–0,50 mikrograma/dan

Odmerek zdravila Alfakalcidol ELC Group je treba nato prilagoditi glede na biokemični odziv, da se prepreči hiperkalcemija. Pokazatelji odziva vključujejo ravni kalcija v plazmi (najbolje je, če so korigirane za vezavo beljakovin), ravni alkalne fosfataze, fosfatov ter produktov fosfatov in kalcija, ravni paratiroidnega hormona in rentgenske ter histološke preiskave.

Plazemske ravni je na začetku treba meriti v tedenskih intervalih. Dnevni odmerek zdravila Alfakalcidol ELC Group je mogoče povečevati v korakih po 0,25–0,5 mikrograma. Ko je odmerek določen, je treba plazemske ravni kalcija, fosforja in kreatinina meriti na vsaka 2–4 tedne.

Če obstaja biokemični ali rentgenski dokaz celjenja kosti (in ko se normalizirajo vrednosti kalcija v plazmi pri bolnikih s hipoparatiroidizmom), se na splošno odmerek zmanjša. Vzdrževalni odmerki so večinoma v razponu 0,25–1 mikrogram na dan. Če nastopi hiperkalcemija, je treba zdravljenje z zdravilom Alfakalcidol ELC Group prekiniti, dokler se raven plazemskega kalcija ne normalizira (to traja približno 1 teden) in ga nato nadaljevati s polovico prejšnjega odmerka.

Začetni odmerek zdravila Alfakalcidol ELC Group je pri otrocih, starih več kot 4 leta, odraslih in starejših bolnikih podoben. Če je treba dati odmerek, manjši od 0,25 mikrograma, so morda na voljo druge farmacevtske oblike.

(a) Ledvična bolezen kosti (ledvična osteodistrofija):

Pred zdravljenjem z zdravilom Alfakalcidol ELC Group mehke kapsule in med njim je treba razmisliti o uporabi vezalcev fosfatov, da se prepreči hiperfosfatemija. Pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic je zlasti pomembno, da pogosto preverjamo vrednosti kalcija v plazmi, saj dolgotrajna hiperkalcemija lahko še poslabša ledvično delovanje.

(b) Hiperparatiroidizem:

Pri bolnikih s primarnim ali terciarnim hiperparatiroidizmom, pri katerih se bo izvajala paratiroidektomija, 2- do 3-tedensko predoperativno zdravljenje z zdravilom Alfakalcidol ELC Group ne poslabša predoperativne hiperkalcemije. Za zmanjšanje pooperativne hipokalcemije je treba zdravljenje z zdravilom Alfakalcidol ELC Group nadaljevati, dokler se vrednosti alkalne fosfataze v plazmi ne normalizirajo ali dokler ne nastopi hiperkalcemija.

c) Hipoparatiroidizem:

Huda hipokalcemija se hitreje popravi ob večjih odmerkih zdravila Alfakalcidol ELC Group (npr. 3–5 mikrogramov) skupaj z dodatki kalcija.

d) Rahitis in osteomalacija zaradi navideznega pomanjkanja vitamina D (od vitamina D odvisni tip):

Za zdravljenje se priporoča 0,5 do 2,0 µg. Alfakalcidol mora biti del zdravljenja, ki vključuje vitamin D, 25(OH) vitamin D in 1α(OH) vitamin D.

e) Hipofosfatemični rahitis in osteomalacija, odporna proti vitaminu D:

Za zdravljenje popolnoma ne zadoščajo niti veliki odmerki samega vitamina D (v osnovni obliki) niti dodajanje fosfatov. Zdravljenje z alfakalcidolom (1 do 3 µg/dan) zelo hitro olajša miopatijo, če je prisotna, ter poveča zadrževanje kalcija in fosfatov. Nekaterim bolnikom je treba morda dodajati tudi fosfate.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

Hiperkalcemija.

Preobčutljivost na alfakalcidol, arašidovo olje (olje zemeljskega oreška) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z zdravilom Alfakalcidol ELC Group je treba redno spremljati serumske ravni kalcija, fosfatov ter produktov kalcija in fosfatov ter paratiroidnega hormona (PTH), še posebej pri otrocih, bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih, ki prejemajo velike odmerke.

Zdravilo Alfakalcidol ELC Group je treba uporabljati previdno pri:

- bolnikih, ki se zdravijo s kardiotoničnimi glikozidi ali digitalisom, saj lahko hiperkalcemija pri njih privede do aritmije, in
- bolnikih z nefrolitiazio.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alfakalcidol ELC Group, se lahko pojavi hiperkalcemija. Zgodnji simptomi so naslednji:

- poliurija,
- polidipsija,
- slabotnost, glavobol, navzea, zaprtost,
- suha usta,
- bolečina v mišicah in kosteh,
- kovinski okus v ustih.

V primeru hiperkalcemije je treba zdravljenje z alfakalcidolom prekiniti, dokler se serumske koncentracije kalcija ne vrnejo na normalno raven, kar običajno traja 1 teden. Zdravljenje z alfakalcidolom je nato mogoče nadaljevati z odmerkom, enakim polovici nazadnje uporabljenega odmerka.

Hiperkalcemija v povezavi s hiperfosfatemijo zvečuje tveganje za metastatske kalcifikacije. Pri boleznih, kjer lahko pride do hiperfosfatemije, npr. pri zmanjšanem delovanju ledvic, je treba uporabiti vezalce fosfatov.

Bolniki z relativno visokimi začetnimi plazemskimi ravnmi kalcija imajo lahko avtonomni hiperparatiroidizem, ki je pogosto neodziven na alfakalcidol. Morda bodo indicirani drugi

terapevtski ukrepi.

Mehke kapsule zdravila Alfakalcidol ELC Group vsebujejo arašidovo olje (olje zemeljskega oreška). Ne uporabljajte tega zdravila, če je bolnik alergičen na arašide ali sojo.

Poleg tega vsebujejo sorbitol kot pomožno snov in bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na kapsulo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hiperkalcemija pri bolnikih, ki jemljejo pripravke digitalisa, lahko povzroči srčne aritmije.

Bolniki, ki jemljejo barbiturate ali antiepileptike, bodo zaradi indukcije jetrnih detoksifikacijskih encimov morda potrebovali večje odmerke zdravila Alfakalcidol ELC Group za doseganje želenega učinka.

Sočasno dajanje holestiramina lahko vpliva na intestinalno absorpcijo alfakalcidola.

Pri bolnikih, ki so zdravljeni s tiazidnimi diuretiki, zdravilo uporabljajte previdno, saj lahko pri njih obstaja večje tveganje za razvoj hiperkalcemije.

Zaradi zvečanega tveganja za hipermaгнезиemijo se med zdravljenjem z alfakalcidolom ne sme uporabljati antacidov in odvajal na osnovi magnezija. Vitamin D ali njegovi analogi in kalcij ali pripravki, ki vsebujejo kalcij, se ne smejo dajati sočasno z alfakalcidolom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Podatkov o uporabi alfakalcidola med nosečnostjo ni dovolj. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Morebitna tveganja za človeka niso znana. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost, saj lahko hiperkalcemija med nosečnostjo povzroči prirojene bolezni pri potomstvu.

Alfakalcidola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nedvomno potrebno.

Dojenje:

Za alfakalcidol se sumi, da se izloča v materino mleko. Pri velikih odmerkih ni mogoče izključiti hiperkalcemije pri otroku. Zaradi premalo podatkov je med zdravljenjem z alfakalcidolom dojenje odsvetovano.

Plodnost:

Podatkov o plodnosti pri uporabi alfakalcidola ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Alfakalcidol ELC Group nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Ocena pogostnosti neželenih učinkov temelji na združeni analizi podatkov iz kliničnih študij in spontanega poročanja.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so razne kožne reakcije, kot sta srbenje in izpuščaj, hiperkalcemija, gastrointestinalna bolečina/nelagodje in hiperfosfatemija.

V obdobju trženja so poročali o ledvični odpovedi.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po MedDRA, pri navajanju posameznih neželenih učinkov pa je najprej naveden tisti, o katerem najpogosteje poročajo. V vseh razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ do $<1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$
Zelo redki	$<1/10.000$

Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti:	hiperkalcemija, hiperfosfatemija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	
Občasni:	glavobol
Redki:	omotičnost
Bolezni prebavil	
Pogosti:	bolečina ali nelagodje v trebuhu
Občasni:	diareja, bruhanje, zaprtost, navzea
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaj*, srbenje, *Poročali so o različnih vrstah izpuščajev, kot so eritematozni, makulopapulozni in pustulozni izpuščaj.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	hiperkalciurija
Občasni:	ledvična okvara (vključno z akutno ledvično odpovedjo), nephrolitiaz/nephrokalcinosa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni:	utrujenost/astenija/splošno slabo počutje kalcinoza

Pediatrična populacija

Opazeni varnostni profil je pri otrocih in odraslih podoben.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Hiperkalcemijo se zdravi z začasno prekinitvijo dajanja zdravila Alfakalcidol ELC Group.

V hudih primerih hiperkalcemije je treba uvesti splošne podporne ukrepe. Poskrbite za zadostno hidratacijo bolnika z intravenskim infundiranjem fiziološke raztopine (spodbudite diurezo), izvajajte meritve elektrolitov, kalcija in pokazateljev delovanja ledvic ter ocenite elektrokardiografske anomalije, še posebej pri bolnikih, zdravljenih z digitalisom. Bolj specifično pa je treba razmisliti o zdravljenju z glukokortikosteroidi, diuretiki Henlejeve zanke, bisfosfonati, kalcitoninom in nazadnje o hemodializi z nizko vsebnostjo kalcija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vitamini; vitamin D in analogi. Oznaka ATC: A11CC03

Mehanizem delovanja

Alfakalcidol se v jetrih zelo hitro pretvori v 1,25-dihidroksivitamin D₃, presnovek vitamina D₃, ki ureja presnovo kalcija in fosfatov. Zaradi te hitre pretvorbe so koristi zdravljenja z 1 α -hidroksi vitaminom D₃ (alfakalcidolom) praktično enake kot pri 1,25-dihidroksivitaminu D₃. Glavni učinki so povišanje ravni 1,25-dihidroksivitamina D₃ v obtoku in s tem povečanje črevesne absorpcije kalcija in fosfatov, spodbujanje mineralizacije kosti, zniževanje plazemskih ravni paratiroidnega hormona pa tudi zmanjšanje resorpcije kosti, z lajšanjem bolečin v mišicah in kosteh.

Oslabljena 1 α -hidroksilacija v ledvicah zmanjšuje tvorbo endogenega 1,25-dihidroksivitamina D₃. To prispeva k motnjam presnove mineralov, ki so prisotne pri več boleznih, vključno z ledvično osteodistrofijo, hipoparatiroidizmom ter od vitamina D odvisnim rahitisom. Te bolezni, ki jih je treba korigirati z velikimi odmerki vitamina D v osnovni obliki, se odzovejo na majhne odmerke zdravila Alfakalcidol ELC Group.

Farmakodinamični učinki

Zakasnitev odziva in veliki odmerki, ki so potrebni pri zdravljenju teh bolezni z vitaminom D v osnovni obliki, otežujejo prilagoditev odmerka. To lahko privede do nepredvidljive hiperkalcemije, katere odpravljanje lahko traja več tednov ali mesecev. Glavna prednost zdravila Alfakalcidol ELC Group je hitrejši nastop odziva, ki omogoča natančnejšo titracijo odmerka. Če pride do nenamerne hiperkalcemije, jo je mogoče odpraviti v nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je odmerek 1–5 mikrogramov/dan 1 α -hidroksivitamina D₃ (1 α -OH D₃) v odvisnosti od odmerka zvečal absorpcijo kalcija in fosforja v črevesju. Ta učinek so opazili v 3 dneh po začetku zdravljenja, odpravljen pa je bil v 3 dneh po prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo so opazili zvišane serumske ravni kalcija v 5 dneh prejemanja 1 α -OH D₃ v odmerku 0,5–1,0 mikrograma/dan. Z zviševanjem ravni kalcija v serumu so se ravni PTH in alkalne fosfataze zniževale proti normalni vrednosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Alfakalcidol se v tankem črevesu absorbira pasivno in skoraj v celoti. 1 α -OH D₃ je povzročil tudi zvišanja ravni plazemskega anorganskega fosforja zaradi zvečane absorpcije v črevesju in reabsorbcije v ledvičnih tubulih. Ta učinek je rezultat supresije PTH, ki jo povzroči 1 α -OH D₃.

Učinek, ki ga je zdravilo imelo na kalcij, je bil približno dvakrat večji od tistega, ki ga je imelo na absorpcijo fosforja.

Biotransformacija

Alfakalcidol se v jetih zelo hitro pretvori v 1,25-dihidroksivitamin D₃. To je presnovek vitamina D₃, ki ureja presnovo kalcija in fosfatov. Ker je ta pretvorba hitra, so klinični učinki zdravila Alfakalcidol ELC Group in 1,25-dihidroksivitamina D₃ zelo podobni.

Izločanje

Razpolovni čas alfakalcidola je približno 4 ure. Farmakološki učinek traja 3–5 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost:

Neklinična toksičnost alfakalcidola se pripisuje znanemu učinku presnovka vitamina D kalcitriola na homeostazo kalcija, za katerega so značilne hiperkalcemija, hiperkalciurija in nazadnje kalcifikacija mehkih tkiv.

Genotoksičnost:

Alfakalcidol ni genotoksičen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja:

Pri podganah in kuncih niso opazili posebnih učinkov alfakalcidola na plodnost ali vedenje mladičev. Z vidika razvoja zarodka in plodu so pri odmerkih, dovolj velikih za povzročitev toksičnosti pri samicah, opazili toksičnost za plod (izguba po implantaciji, manjša velikost legla in nižja telesna masa mladičev). Znano je, da so pri poskusnih živalih veliki odmerki vitamina D teratogeni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Polnilo kapsule vsebuje:
brezvodno citronsko kislino (E330)
vseracemni- α -tokoferilacetat (E307)
propilgalat (E310)
brezvodni etanol
rafinirano arašidovo olje

Ovojnica kapsule vsebuje:

želatino (E441)
glicerol (E422)
delno dehidratirani tekoči sorbitol (E420)
prečiščeno vodo
nasičene srednjeveržne trigliceride
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172) - samo v 0,25-mikrogramskih in 0,5-mikrogramskih kapsulah
črni železov oksid (E172) - samo v 0,25-mikrogramskih kapsulah
rumeni železov oksid (E172) - samo v 1,0-mikrogramskih kapsulah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Mehke kapsule zdravila Alfakalcidol ELC Group 0,25 mikrograma 0,5 mikrograma 1 mikrogram je treba uporabiti v 90 dneh po odprtju HDPE vsebnika za kapsule.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Končna oblika zdravila so Alfakalcidol ELC Group 0,25 mikrograma mehke kapsule Alfakalcidol ELC Group 0,5 mikrograma mehke kapsule Alfakalcidol ELC Group 1 mikrogram mehke kapsule, za dajanje na trg v:

- belem neprozornem HDPE vsebniku z belo neprozorno HDPE navojno zaporko in indukcijskim tesnilom: 30 kapsul in 50 kapsul.
- belem neprozornem HDPE vsebniku z belo neprozorno PP navojno zaporko in indukcijskim tesnilom: 90 kapsul in 100 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ELC Group s.r.o.
Karolinská 650/1, Karlin
186 00, Praga 8
Češka republika

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02400/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.10.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.7.2017