

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ALPHA D₃[®] 0,25 mikrograma mehke kapsule
ALPHA D₃[®] 0,5 mikrograma mehke kapsule
ALPHA D₃[®] 1 mikrogram mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mehka kapsula vsebuje 0,25 mikrograma alfakalcidola.

1 mehka kapsula vsebuje 0,5 mikrograma alfakalcidola.

1 mehka kapsula vsebuje 1 mikrogram alfakalcidola.

Pomožne snovi:

ALPHA D₃[®] 0,25 mikrograma mehke kapsule:

arašidovo olje (98,799 mg), etanol (1,145 mg), sorbitol (1,98 do 3,168 mg)

ALPHA D₃[®] 0,5 mikrograma mehke kapsule:

arašidovo olje (98,8 mg), etanol (1,1445), sorbitol (1,9725 do 3,156 mg)

ALPHA D₃[®] 1 mikrogram mehke kapsule:

arašidovo olje (98,8 mg), etanol (1,144), sorbitol (1,97 do 3,152 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula.

ALPHA D₃[®] 0,25 mikrograma: mehke kapsule rdeče rjave barve

ALPHA D₃[®] 0,5 mikrograma: mehke kapsule blede roza barve.

ALPHA D₃[®] 1 mikrogram: mehke kapsule slonokoščene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alpha D₃[®] uporabljamo za zdravljenje: bolnikov s stanji, pri katerih je presnova kalcija motena zaradi oslABLJENE 1 α -hidroksilacije, npr. pri zmanjšanjem delovanju ledvic; drugih motenj, ki spremljajo odpornost proti vitaminu D, ter malabsorpcije kalcija pri osteoporozi.

Glavne indikacije so:

- ledvična osteodistrofija,
- hipoparatiroidizem,
- hiperparatiroidizem (z boleznijo kosti),
- rahitis in osteomalacija zaradi malabsorpcije in pomanjkanja vitamina D v prehrani,
- hipofosfatemični rahitis in osteomalacija, odporna proti vitaminu D,
- rahitis in osteomalacija zaradi navideznega pomanjkanja vitamina D (od vitamina D odvisni tip 1),
- osteoporoza.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Splošno

Pri odmerjanju in uporabi zdravila Alpha D₃[®] moramo upoštevati indikacijsko tabelo:

Začetni odmerek za vse indikacije, razen za osteoporozo:

- odrasli	1 µg/dan
- starejši bolniki	0,5 µg/dan
- otroci, težji od 20 kg:	
- razen pri ledvični osteodistrofiji	1 µg/dan
- z ledvično osteodistrofijo	0,04 - 0,08 µg/kg/dan
- otroci z manjšo telesno maso od 20 kg	0,05 µg/kg/dan
- osteoporozna	0,5 µg/dan

Priporočamo jemanje vsak dan ob isti uri, najbolje zvečer.

Glede na biokemični odziv mora zdravnik odmerek zdravila Alpha D₃[®] ustrezno prilagoditi, da bi se izognil hiperkalcemiji. Vrednosti kalcija v plazmi (po možnosti prilagojene vezavi beljakovin) moramo na začetku določati tedensko. Odmerek Alpha D₃[®] lahko postopno povečujemo za 0,25 ali 0,5 µg/dan. Večina odraslih se odziva na dnevni odmerek 1 do 3 µg. Ko odmerek stabiliziramo, merimo vrednosti kalcija na 2 do 4 tedne.

Čeprav se pri bolnikih z osteomalacijo vrednost kalcija v plazmi ne zviša takoj, odmerka še ni treba povečati. Drugi znaki odziva, kot so ravni alkalne fosfataze v plazmi, so boljše merilo za prilagajanje odmerka.

Merilo odziva so poleg povečanja vrednosti kalcija v plazmi še progresivno zmanjšanje alkalne fosfataze in vrednosti paratiroidnega hormona, povečanje izločka kalcija v urinu pri bolnikih z izboljšanim delovanjem ledvic ter rentgenskimi in histološkimi izvidi. Po normalizaciji biokemičnih parametrov mora zdravljenje potekati dlje časa, preden bo prišlo do izboljšanja rentgenskih in histoloških izvidov kostnih bolezni. V prvih tednih zdravljenja se pogosto zmanjšajo klinični simptomi, kot sta bolečina v kosteh in mialgija. Ko pridobimo biokemične ali rentgenske dokaze o zdravljenju kosti (ali ko se normalizirajo vrednosti kalcija pri bolnikih s hipoparatiroidizmom), potrebni vzdrževalni odmerek na splošno zmanjšamo na okrog 0,25 do 2 µg/dan. Če se med zdravljenjem pojavi hiperkalcemija, zdravljenje z Alpha D₃[®] prekinemo, dokler se koncentracija kalcija ne normalizira (to traja približno en teden) in ga nato nadaljujemo s polovico zadnjega odmerka.

Ledvična osteodistrofija

Obstaja verjetnost, da imajo bolniki z visokimi začetnimi vrednostmi kalcija v krvi avtonomni hiperparatiroidizem, ki se ne odziva na zdravljenje z alfa-kalcidolom. Potrebni so drugi terapevtični ukrepi.

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic je zlasti pomembno, da pogosto preverjamo vrednosti kalcija v plazmi, saj dolgotrajna hiperkalcemija lahko še poslabša ledvično delovanje.

Med zdravljenjem z Alpha D₃[®] in po njem uporabljamo vezalce fosfatov, da bi preprečili hiperfosfatemijo.

Otroci z ledvično osteodistrofijo potrebujejo sorazmerno večje odmerke kot odrasli, včasih celo enake kot odrasli.

Hipoparatiroidizem

Majhne vrednosti kalcija v plazmi so nevarne, vendar se z zdravilom Alpha D₃[®] normalizirajo hitreje kot z vitaminom D. Stanje hude hipokalcemije hitreje popravimo z večjimi odmerki zdravila Alpha D₃[®] (npr. s 3 do 5 µg na dan), ki jih predpišemo skupaj s kalcijevimi pripravki.

Hiperparatiroidizem

Pri bolnikih, ki potrebujejo kirurški poseg zaradi primarnega ali terciarnega hiperparatiroidizma, lahko 2- do 3-tedensko predoperativno zdravljenje z Alpha D₃[®] zmanjša bolečine v kosteh in miopatijo, ne da bi poslabšalo hiperkalcemijo. Da bi zmanjšali tveganje pooperativne hipokalcemije, moramo nadaljevati zdravljenje z Alpha D₃[®], dokler se vrednosti alkalne fosfataze ne normalizirajo ali dokler ne doseže hiperkalcemije.

Rahitis in osteomalacija zaradi pomanjkanja vitamina D in malabsorpcije

Osteomalacija zaradi slabe presnove, ki reagira na velike intramuskularne ali intravenske odmerke vitamina D, se odzove že na majhne peroralne odmerke zdravila Alpha D₃[®]. Rahitis in osteomalacijo zaradi pomanjkanja vitamina D v prehrani ali malabsorpcije lahko z Alpha D₃[®] hitro popravimo.

Hipofosfatemični rahitis in osteomalacija, odporna proti vitaminu D

Običajni odmerki zdravila Alpha D₃[®] hitro olajšajo prisotno miopatijo in povečajo zadrževanje kalcija in fosfatov. Nekaterim bolnikom moramo dodajati tudi fosfate. Ponavadi za zdravljenje popolnoma ne zadoščajo niti veliki odmerki samega vitamina D niti dodajanje fosfatov.

Rahitis in osteomalacija zaradi navideznega pomanjkanja vitamina D (od vitamina D odvisni tip 1)

Tudi pri teh bolnikih, ki bi sicer morali jemati velike odmerke vitamina D, so učinkoviti podobni peroralni odmerki zdravila Alpha D₃[®] kot za nutricejska stanja.

Osteoporoza

Slaba absorpcija kalcija iz črevesja je splošna značilnost osteoporoze, bodisi v menopavzi, kot posledica senilnosti ali zdravljenja s kortikosteroidi. Zmanjšana črevesna absorpcija kalcija je povezana z majhnimi vrednostmi 1,2-dihidroksivitamina D₃ in jo lahko odpravimo z majhnimi, najboljše fiziološkimi peroralnimi odmerki alfakalcidola (0,5 µg na dan). Priporočenega vzdrževalnega odmerka 0,5 do 1 µg na dan ne smemo preseči. Izboljšana absorpcija kalcija je povezana z njegovo povečano vsebnostjo v urinu, dosežena raven pa z odmerkom alfakalcidola in vnosom kalcija z dnevnimi obroki. Zato dodajanje kalcija bolnikom z osteoporozo priporočamo le, če ugotovimo njegovo očitno pomanjkanje v prehrani. Za večino bolnikov je boljše, da titriramo odmerek alfakalcidola v sklopu rednega, vsakodnevnega uživanja kalcija.

4.3 Kontraindikacije

Alfakalcidola ne smejo jemati bolniki s hiperkalcemijo (ko je koncentracija kalcija v plazmi večja od 2,6 mmol/l), hiperfosfatemijo (koncentracija v serumu večja od 1,45 mmol/l - razen če jo spremlja hipoparatiroidizem) ali hipermagnezemijo (koncentracija v plazmi večja od 1,0 mmol/l).

Alfakalcidola ne smejo jemati bolniki, ki so preobčutljivi za vitamin D in njegove analoge ali katerokoli drugo sestavino zdravila, niti če kažejo znake intoksikacije z vitaminom D.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alfakalcidol poveča črevesno absorpcijo kalcija in fosfatov, zato moramo nadzorovati njihove vrednosti v serumu, zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Med zdravljenjem z alfakalcidolom moramo, vsaj enkrat na tri mesece, določati vrednosti kalcija v plazmi in 24-urnem urinu. Med zdravljenjem z alfakalcidolom je potrebno redno meriti vrednosti kalcija, fosfatov, alkalne fosfataze, magnezija, sečnine in kreatinina, kot tudi drugih ustreznih biokemičnih parametrov. Predpišemo ga le, če imamo možnosti za reden nadzor.

Ko z ustreznimi testi ugotovimo izboljšanje stanja (npr. vrednosti alkalne fosfataze v krvi se normalizirajo), moramo odmerek zdravila Alpha D₃[®] ustrezno zmanjšati, sicer se bo pojavila hiperkalcemija. Če se pojavita hiperkalcemija ali hiperkalciurija, ju lahko hitro odpravimo tako, da prekinemo zdravljenje z Alpha D₃[®] in morebitnimi dodatki kalcija, dokler se njegove koncentracije ne normalizirajo, kar običajno traja približno en teden. Zdravljenje z Alpha D₃[®] lahko nato nadaljujemo s polovico zadnjega odmerka.

Bolnikom s hiperkalciurijo moramo alfakalcidol predpisovati previdno, zlasti če so že imeli ledvične kamne.

Med zdravljenjem z Alpha D₃[®] naj predvsem starejši bolniki pijejo dovolj tekočine.

Bolnika moramo poučiti o znakih in simptomih prevelikega odmerjanja.

1 µg odmerki zdravila Alpha D₃[®] niso primerni za otroke z manjšo telesno maso od 20 kg.

Posebno previdni moramo biti pri starejših bolnikih, zlasti če imajo tudi zmanjšano ledvično delovanje ali srčne bolezni.

Arašidovo olje lahko v redkih primerih povzroči resne alergijske reakcije.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alfakalcidol/glikozidi digitalisa

Bolnike, ki jemljejo digitalisove glikozide sočasno z alfakalcidolom, moramo pozorno spremljati, saj hiperkalcemija pri njih lahko povzroči srčne aritmije.

Alfakalcidol/barbiturati/antikonvulzivi, ki inducirajo encime

Če bolniki jemljejo barbiturate ali antikonvulzive, ki inducirajo encime, moramo odmerek zdravila Alpha D₃[®] povečati, da bi dosegli želeni učinek.

Alfakalcidol/zdravila, ki vplivajo na absorpcijo iz črevesja

Absorpcijo alfakacidola lahko poslabša sočasno jemanje mineralnega olja, npr. parafinskega olja (dolgotrajna uporaba), holestiramina, holestipola, sukralfata ter velikih količin antacidov na osnovi aluminija.

Alfakalcidol/magnezij

Posebno previdno je treba predpisovati antacide ali odvajala na osnovi magnezija, če so bolniki, ki jemljejo alfakalcidol na kronični dializi, ker se lahko pojavi hipermagnezija.

Alfakalcidol/kalcij/tiazidi

Pri bolnikih, ki jemljejo alfakalcidol skupaj s tiazidnimi diuretiki ali pripravki, ki vsebujejo kalcij, je nevarnost hiperkalcemije večja.

Alfakalcidol/vitamin D in njegovi analogi

Ker je alfakalcidol močan derivat vitamina D, med zdravljenjem z njim bolnikom ne smemo dajati farmakoloških odmerkov vitamina D niti njegovih drugih analogov zaradi možnih dodatnih učinkov in povečanja tveganja hiperkalcemije.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti uporabe alfakacidola med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih niso pokazale nobene nevarnosti. Toda kot vsa zdravila smejo nosečnice Alpha D₃[®] jemati le, kadar pričakovana korist opravičuje tveganje.

Dojenje

Čeprav ni dokončnih dokazov, je verjetno, da se bodo vrednosti 1,25-dihidroksivitamina D₃ v mleku doječih bolnic, zdravljenih z alfakalcidolom, povečale. Ker bi to lahko vplivalo na presnovo kalcija pri dojenčku, naj matere prekinejo dojenje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo ALPHA D₃[®] pri pravilnem odmerjanju vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pri uporabi zdravila so poročali o spodaj navedenih neželenih učinkih s pogostnostjo definirano kot sledi:

Zelo pogosti	≥1/10
Pogosti	≥1/100 do <1/10
Občasni	≥1/1.000 do <1/100
Redki	≥1/10.000 do <1/1.000
Zelo redki	<1/10.000, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Poročali so o alergijskih reakcijah na koži (srbenje, kožni izpuščaji, urtikarija, angioedem) in anafilaktičnem šoku, slednji je bil povzročen z arašidovim oljem, ki je ena od sestavin zdravila ALPHA D₃[®].

Če odmerki zdravila ALPHA D₃[®] niso prilagojeni, se lahko pojavi zvišana raven kalcija. Po zmanjšanju odmerka ali začasni ukinitvi zdravila se raven kalcija vrne na normalno vrednost.

Znaki morebitnega zvišanja ravni kalcija v krvi so lahko utrujenost, prebavne motnje, žeja in srbenje. Heterotopična kalcifikacija (roženica in krvne žile) se zelo redko pojavlja pri bolnikih, ki jemljejo alfa-kalcidol in je reverzibilna.

Pri hiperkalcemičnih dializnih bolnikih moramo upoštevati možnost vnosa kalcija z dializno raztopino.

Dosedanje izkušnje kažejo, da se blago in prehodno povečanje ravni fosfatov pri bolnikih, ki jemljejo alfa-kalcidol pojavljajo le redko. Za znižanje morebitno povečane ravni fosfatov se lahko uporabljajo zaviralci absorpcije fosfatov (kot so derivati aluminija).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki: hiperkalcemija, ki se lahko klinično kaže kot neugodje, utrujenost, šibkost, zaspanost, dremavica, glavobol, slabost, suha usta, zaprtje, diareja, zgaga, bruhanje, trebušne bolečine ali druge prebavne težave, bolečine v mišicah, kosteh in sklepih, srbenje ali palpitacije.

Zdravljenje: Če se pojavi hiperkalcemija, moramo prenehati z jemanjem zdravila ALPHA D₃[®]. Bolnik naj pije dovolj tekočine, po potrebi damo tudi infuzije. Huda hiperkalcemija zahteva zdravljenje s splošnimi podpornimi ukrepi in, če je potrebno, z diuretiki Henlejeve zanke ali kortikosteroidi.

Pri akutnem predoziranju je potrebno takojšnje izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja ali oboje, kar lahko zmanjša absorpcijo in poveča izločanje s fecesom.

Po enkratnem peroralnem odmerjanju alfa-kalcidola pri podganah in miših so postavili 50-% smrtni odmerek (LD₅₀) pri 500 µg/kg telesne mase.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vitamin D in analogi, Oznaka ATC A11CC03

Alfa-kalcidol (1 α -hidroksi vitamin D₃: 1 α -OH D₃) se v jetrih hitro pretvori v 1,25-dihidroksi vitamin D₃, presnovek vitamina D₃, ki ureja presnovo kalcija in fosfatov. Ker je pretvorba hitra, sta si klinična učinka zdravila ALPHA D₃[®] in 1,25-dihidroksi vitamina D₃ zelo podobna. Raven 1,25-dihidroksi vitamina D₃ v krvi se zviša, obenem se poveča absorpcija kalcija in fosfatov iz črevesja, pospeši mineralizacija kosti, zmanjšajo vrednosti parathormona v plazmi, zmanjša se tudi kostna resorpcija, kar vse posledično ublaži kostne in mišične bolečine.

Hidroksilacija vitamina D₃ na mestu 25 v jetrih je redko oslABLJENA. Kadar je oslABLJENA α -hidroksilacija na mestu 1 v ledvicah, se zmanjša endogeno tvorjenje 1,25-dihidroksi vitamina D₃. Med stanja, pri katerih se to zgodi, sodijo: ledvična bolezen kosti, hipoparatiroidizem in od vitamina D odvisni rahitis. Vsa zahtevajo zdravljenje z velikimi odmerki vitamina D, se pa dobro odzivajo že na majhne odmerke zdravila ALPHA D₃[®], kar ni odvisno od ledvičnega procesa 1 α -hidroksilacije. Poleg

tega zdravljenje z ALPHA D₃[®] uravna negativno ravnovesje kalcija pri bolnikih z malabsorpcijo kalcija v črevesju, ki spremlja osteoporozo v obdobju po menopavzi, kot posledico senilnosti ali zdravljenja s steroidi. Bolj pozitivno ravnovesje kalcija, ki ga omogoča Alpha D₃[®], zmanjša izgubo kostnega tkiva in število zlomov.

Vitamin D uporabljamo v velikih odmerkih. Zaradi spremenljivega časa odziva včasih pride do nepredvidljive hiperkalcemije, ki lahko traja več tednov ali celo mesecev, preden mine. Hitrejši odziv pri zdravlilu ALPHA D₃[®] omogoči natančnejšo titracijo odmerka in, če se pojavi hiperkalcemija, se prvotno stanje lahko vzpostavi že nekaj dni po prekinitvi zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alfakalcidol se v jetrih hitro pretvori v 1,25-dihidroksi vitamin D₃, presnovek vitamina D₃, ki ureja presnovo kalcija in fosfatov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Alfakalcidol je že dobro uveljavljen v klinični praksi. Predklinični podatki v celoti ustrezajo kliničnim izkušnjam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

brezvodna citronska kislina (E 330)
propilgalat
α-tokoferol
brezvodni etanol
arašidovo olje

Kapsula:

želatina,
glicerol (E 422)
sorbitol (E 420)
sorbitan anhidridi
manitol (E 421)
višji polioli
prečiščena voda
šelak
črni železov oksid E172, ter
rdeči železov oksid E 172 (ALPHA D₃[®] 0,25 µg),
titanov dioksid E 171 in rdeči železov oksid E 172 (ALPHA D₃[®] 0,50 µg),
titanov dioksid E 171 in rumeni železov oksid E 172 (ALPHA D₃[®] 1 µg).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini pri temperaturi do 25 °C.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s plastičnim vsebnikom po 50 kapsul po 0,25 µg alfakalcidola.

Škatla s plastičnim vsebnikom po 30 kapsul po 0,5 µg alfakalcidola.

Škatla s plastičnim vsebnikom po 50 kapsul po 1 µg alfakalcidola.

Škatla s plastičnim vsebnikom po 30 kapsul po 1 µg alfakalcidola.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

5363-I-1404/10; ALPHA D3 1 mikrogram mehke kapsule (pakiranje 30 kapsul)

5363-I-1405/10; ALPHA D3 1 mikrogram mehke kapsule (pakiranje 50 kapsul)

5363-I-1403/10; ALPHA D3 0,5 mikrograma mehke kapsule (pakiranje 30 kapsul)

5363-I-1402/10; ALPHA D3 0,25 mikrograma mehke kapsule (pakiranje 50 kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 11.3.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.07.2010