

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alpha D3[®], 0,25 mikrograma, kapsule, meke

INN: alfakalcidol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 0,25 mikrograma alfakalcidola (1 α -hidroksiholekalciferola).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, meka sadrži 98,8 mg ulja kikirikija, do 3,17 mg sorbitola i 1,15 mg etanola, bezvodnog.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Ovalne,, elastične, meke, neprovidne želatinske kapsule, crvenkasto-smeđe boje, ispunjene svetložutim uljanim rastvorom. Kapsule sa jedne strane imaju crnim mastilom odštampanu oznaku „0.25”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Alpha D3 je indikovano u svim stanjima gde postoji poremećaj metabolizma kalcijuma zbog poremećaja 1- α hidroksilacije, kao u slučaju smanjene funkcije bubrega. Glavne indikacije su:

- a) Renalna osteodistrofija
- b) Hiperparatireoidizam (sa oboljenjem kostiju)
- c) Hipoparatireoidizam
- d) Neonatalna hipokalcemija
- e) Nutritivni i malapsorptivni rahitis i osteomalacija
- f) Pseudodeficientni (vitamin D-zavisni) rahitis i osteomalacija
- g) Rahitis i osteomalacija zbog hipofosfatemije rezistentne na primenu vitamina D.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Inicijalna doza za sve indikacije:

Odrasli i deca preko 20 kg telesne mase:	1 mikrogram/dan
Stariji:	0,5 mikrograma/dan
Novorođenčad i prevremeno rođena deca:	0,05 - 0,1 mikrogram/kg/dan
Deca telesne mase < 20 kg:	0,05 mikrograma/kg/dan

Da bi se izbegla hiperkalcemija, potrebno je prilagoditi dozu alfakalcidola, shodno biohemijskom odgovoru.

Pokazatelji odgovora obuhvataju koncentracije kalcijuma u plazmi (idealno korigovano za vezivanje za proteine), alkalne fosfataze, paratireoidnog hormona u plazmi, kao i radiografska i histološka ispitivanja.

Merenje koncentracija u plazmi u početku treba da bude u intervalima od nedelju dana. Dnevna doza leka Alpha D3 se može povećavati u intervalima od 0,25 do 0,5 mikrograma. Kada se doza stabilizuje, analize se mogu raditi na svake 2-4 nedelje.

Većina odraslih pacijenata daje pozitivan odgovor pri dozama od 1 do 3 mikrograma na dan. Kada postoje biohemijske ili radiografske potvrde poboljšanja stanja kostiju (odnosno, kada se postignu normalne koncentracije kalcijuma u plazmi kod hipoparatiroidnih pacijenata), dozu obično treba smanjiti. Generalno, doze održavanja se kreću u opsegu od 0,25 do 1 mikrogram na dan. U slučaju hiperkalcemije, potrebno je prekinuti dalju upotrebu alfakalcidola, dok se koncentracije kalcijuma ne vrate na normalne vrednosti (približno 1 nedelja), a zatim nastaviti terapiju polovinom prethodne doze.

(a) Renalna osteodistrofija:

Pacijenti sa relativno velikim inicijalnim koncentracijama kalcijuma u plazmi, mogu imati autonomni hiperparatiroidizam, koji često ne reaguje na alfakalcidol. U tom slučaju, indikovane su druge terapijske mere.

Pre i tokom terapije alfakalcidolom, treba razmotriti primenu proizvoda koji vezuju fosfate, u cilju prevencije hiperfosfatemije. Posebno je važno da se često meri koncentracija kalcijuma u plazmi kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom jer produžena hiperkalcemija može pogoršati oslabljenu funkciju bubrega.

(b) Hiperparatiroidizam:

Kod pacijenata sa primarnim ili tercijskim hiperparatiroidizmom koji treba da budu podvrgnuti paratiroidektomiji, preoperativna terapija sa lekom Alpha D3 tokom 2-3 nedelje ublažava bol u kostima i miopaciju, bez pogoršanja preoperativne hiperkalcemije. U cilju smanjenja postoperativne hipokalcemije, potrebno je nastaviti terapiju alfakalcidolom dok se vrednosti alkalne fosfataze ne spuste na normalne vrednosti ili dok se ne pojavi hiperkalcemija.

c) Hipoparatiroidizam:

Pri primeni alfakalcidola male koncentracije kalcijuma u plazmi se obnavljaju za relativno kratko vreme, za razliku od terapijskog odgovora pri primeni vitamina D. Teška hipokalcemija se mnogo brže koriguje pri primeni velikih doza alfakalcidola (npr. 3-5 mikrograma) zajedno sa suplementima kalcijuma.

d) Neonatalna hipokalcemija

Iako je uobičajena početna doza alfakalcidola 0,05-0,1 mikrogram/kg/dan (praćena pažljivom titracijom doze), u teškim slučajevima mogu se primeniti doze do 2 mikrograma/kg/dan. Iako koncentracija jonizovanog kalcijuma u serumu može da bude pokazatelj terapijskog odgovora, merenje alkalne fosfataze u plazmi je korisnije. Vrednosti alkalne fosfataze koje su oko 7,5 puta veće od normalnih vrednosti kod odraslih, ukazuju na aktivnu bolest.

Doze leka Alpha D3 od 0,1 mikrogram/kg/dan su se pokazale efektivnim u profilaksi rane neonatalne hipokalcemije kod prevremeno rođene dece.

e) Nutritivni i malapsorptivni rahitis i osteomalacija:

Nutritivni rahitis i osteomalacija se mogu brzo izlečiti primenom alfakalcidola. Malapsorptivna osteomalacija (koja daje odgovor na velike doze i.m. ili i.v. primenjenog vitamina D), daće odgovor na male doze alfakalcidola.

(f) Pseudodeficientni (vitamin D zavisni) rahitis i osteomalacija:

Iako velike doze vitamina D mogu biti potrebne, efektivne doze alfa-kalcidola su slične dozama potrebnim za lečenje rahitisa i osteomalacije kod nutritivnog nedostatka vitamina D.

(g) Hipofosfatemijski vitamin D-rezistentni rahitis i osteomalacija:

Velike doze vitamina D i suplemenata fosfata nisu u potpunosti dovoljni. Normalne doze alfa-kalcidola brzo olakšavaju miopatiju i povećavaju retenciju kalcijuma i fosfata. Kod nekih pacijenata mogu biti potrebni i fosfatni suplementi.

Način

primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, kikiriki, soju ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Znaci toksičnosti vitaminom D.

Hiperkalcemija, hiperfosforemija (osim hipoparatiroidizma), hipermagnezija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tokom terapije alfa-kalcidolom, potrebna su redovna merenja koncentracija kalcijuma i fosfata u serumu, posebno kod dece, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijenata koji uzimaju velike doze. Ukoliko je klinički indikovano, potrebno je pratiti vrednosti paratiroidnog hormona, alkalne fosfataze, kreatinina, kalciuriju (kod pacijenata koji nisu na dijalizi) i kalcijum-fosfata.

Sprovođenje terapije zahteva redovno praćenje (nedeljno na početku) koncentracija kalcijuma i fosfora kako bi se kontrolisao kalcijum-kalcijumski proizvod.

Kreatinin, magnezijum, alkalnu fosfatazu u serumu takođe treba meriti svake 2-4 nedelje i u odsustvu bubrežne insuficijencije ili kalciurije.

Praćenje će biti češće:

- tokom perioda uspostavljanja odgovarajuće doze,
- i kada efektivnost terapije dovede do smanjenja vrednosti alkalne fosfataze ili jasnog radiološkog poboljšanja: doze potrebne za lečenje poremećaja kostiju tada se generalno moraju smanjiti.

Lek Alpha D3, treba primenjivati sa oprezom kod:

- pacijenata koji se leče kardioaktivnim glikozidima ili digitalisom jer hiperkalcemija može dovesti do aritmija kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.5),
- pacijenata sa nefrolitijazom.

Hiperkalcemija se može javiti kod pacijenata koji uzimaju lek Alpha D3, a rani simptomi su:

- poliurija,
- metalni ukus,
- anoreksija, polidipsija,
- suva usta, mučnina, povraćanje, konstipacija i dijareja,
- bol u mišićima i kostima,
- slabost i zamor,
- preznajavanje,
- hipertenzija,
- pospanost, vrtoglavica i glavobolja.

U slučaju sekundarne hiperkalcemije koja je posledica primene vitamina D, istovremena upotreba digitalnih glikozida povećava rizik od pojave srčane aritmije (videti odeljak 4.5).

U svim slučajevima treba izbegavati pojavu hiperkalcemije, hiperfosforemije i hiperkalciurije.

Dugotrajna hiperkalcemija može pogoršati arteriosklerozu, sklerozu srčanih zalistaka ili nefrolitijazu; iz tog razloga treba izbeći pojavu dugotrajne hiperkalcemije kod pacijenata koji su na terapiji alfakalcidolom. Zapaženo je prolazno ili čak dugotrajno pogoršanje funkcije bubrega. Kod pacijenata sa pojavom kalcifikacije plućnog tkiva, terapiju alfakalcidolom treba sprovesti uz oprez, jer može dovesti do srčanih oboljenja.

Hiperkalcemija u kombinaciji sa hiperfosfatemijom povećava rizik od metastatskih kalcifikacija. Kod bolesti kod kojih može doći do hiperfosfatemije, npr. smanjena funkcija bubrega ili kod pacijenata sa renalnom osteodistrofijom ili sa teško oštećenom funkcijom bubrega, treba koristiti sredstva za vezivanje fosfata.

Alfakalcidol treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa granulomatoznim bolestima, kao što je sarkoidoza, gde je povećana osetljivost na vitamin D usled povećane aktivnosti hidroksilacije.

Pacijenti sa relativno velikim početnim koncentracijama kalcijuma u plazmi mogu imati autonomni hiperparatireoidizam, koji često ne reaguje na lek Alpha D3. Druge terapijske mere mogu biti indikovane.

Lek Alpha D3 sadrži ulje kikirikija. Pacijenti alergični na kikiriki ili soju, ne treba da koriste ovaj lek.

Lek Alpha D3 sadrži do 3,17 mg sorbitola po kapsuli.

Takođe, ovaj lek sadrži 1,15 mg alkohola (etanola) po kapsuli. Količina alkohola u dozi ovog leka odgovara količina koja se nalazi u manje od 0,5 mL piva ili 0,01 mL vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom leku neće imati nikakva primetna dejstva.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne preporučuje se primena

Ne treba istovremeno primenjivati alfakalcidol i preparate koji sadrže vitamin D ili njegove analoge u farmakološkim dozama i kalcijum ili preparate koji sadrže kalcijum zbog mogućnosti aditivnog dejstva i povećanog rizika za nastanak hiperkalcemije.

Antacide koji sadrže magnezijum i laksative ne treba koristiti tokom terapije alfakalcidolom jer povećavaju rizik od hipermagnezije.

Kombinacije koje podležu merama opreza za upotrebu

Hiperkalcemija može uzrokovati poremećaj srčanog ritma kod pacijenata lečenih digitalisom. Stoga kod pacijenata koji istovremeno uzimaju digitalis i alfakalcidol treba pažljivo pratiti njihovo stanje.

Pacijenti koji uzimaju barbiturate ili antikonvulzive mogu zahtevati veće doze alfakalcidola kako bi se postiglo željeno dejstvo usled indukcije enzima za detoksikaciju jetre.

Koristiti sa oprezom kod pacijenata koji se leče tiazidnim diureticima jer oni mogu imati povećani rizik za nastanak hiperkalcemije.

Istovremena oralna primena sekvestranta žučne kiseline, kao što jeolestiramin,olestipol,sukralfat,aluminijum-hidroksid i antacidi sa aluminijumom, može ometati intestinalnu resorpciju oralne formulacije alfakalcidola. Lek Alpha D3 treba uzeti najmanje jedan sat pre ili 4 do 6 sati nakon unosa sekvestranta žučne kiseline, kako bi se smanjio potencijalni rizik od pojave interakcije.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Orlistat smanjuje resorpciju vitamina D.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi al fakalcidola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Potencijalni rizici za ljude su nepoznati. Treba biti oprezan kada se propisuje trudnicama jer hiperkalcemija tokom trudnoće može izazvati urođene poremećaje kod potomstva.

Al fakalcidol ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako je neophodno.

Dojenje

Al fakalcidol se izlučuje u majčino mleko. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se odloži terapija lekom Alpha D3 mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za majku. Neophodno je pažljivo praćenje novorođenčeta/odojčeta žena koje doje, a na terapiji su al fakalcidolom, zbog pojave hiperkalcemije.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o uticaju al fakalcidola na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Al fakalcidol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, pacijenta treba obavestiti da je moguća pojava vrtoglavice tokom terapije, kako bi to imao u vidu prilikom vožnje ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Procena učestalosti neželjenih dejstava zasnovana je na integrisanoj analizi podataka iz kliničkih studija i spontanog prijavljivanja.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su različite reakcije na koži, kao što su pruritus i osip, hiperkalcemija, gastrointestinalni bol/nelagodnost i hiperfosfatemija.

Bubrežna insuficijencija je prijavljena tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA klasi sistema organa (SOC) i pojedinačna neželjena dejstva su navedena počevši od najčešće prijavljenih. U svakoj kategoriji učestalosti, redosled neželjenih dejstava kreće se od najozbiljnijih do najblažih.

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Često	hiperkalcemija hiperfosfatemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Povremeno	stanje konfuzije
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Povremeno	glavobolja
Retko	vrtoglavica

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Često	bol i nelagodnost u abdomenu
Povremeno	dijareja povraćanje konstipacija mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	osip* pruritus *Prijavljene su različite vrste osipa, kao što su eritemski, makulo-papulami i pustularni osip.
Nepoznato	Urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Povremeno	mialgija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	
Često	hiperkalciurija
Povremeno	oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) nefrolitijaza/nefrokalciinoza
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> Povremeno	zamor/astenija/osećaj slabosti kalcinoza

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Preoziranje

Hiperkalcemija se leči prekidom terapije lekom Alpha D3. Prekomerni unos vitamina D može dovesti do razvoja hiperkalcemije.

Simptomi predoziranja mogu biti umor, mučnina, povraćanje, poliurija i glavobolja. Ako dođe do blage hiperkalcemije, može se brzo ispraviti jednostavnim prekidom lečenja; normalizacija kalcemije traje oko nedelju dana.

U slučaju teške hiperkalcemije, pacijent mora biti smešten na odeljenje intenzivne nege u bolnici. Potrebno je primeniti opšte suportivne mere. Održavati dobru hidriranost pacijenta intravenskom infuzijom fiziološkog rastvora (forsiranadiureza), meriti koncentracije elektrolita, kalcijuma i parametre bubrežne funkcije, uraditi procenu elektrokardiografskih abnormalnosti, naročito kod pacijenata koji koriste digitalis. Konkretno, može se razmotriti terapija glukokortikoidima, diureticima Henleove petlje, bisfosfonatima, kalcitoninom i eventualno hemodijaliza sa malim sadržajem kalcijuma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vitamini; vitamin D i analozi

ATC šifra: A11CC03

Alfakalcidol se brzo konvertuje u jetri do 1,25-dihidroksivitamina D. To je metabolit vitamina D koji deluje kao regulator metabolizma kalcijuma i fosfata. Budući da se konverzija odvija veoma brzo, klinička dejstva alfakalcidola i 1,25-dihidroksivitamina D su veoma slična.

Kod oštećenja 1-alfa-hidroksilacije u bubrezima, smanjena je endogena produkcija 1,25- dihidroksivitamina D. Ovo doprinosi poremećaju metabolizma minerala koji se uočavaju kod nekoliko poremećaja, uključujući renalnu osteodistrofiju, hipoparatiroidizam, neonatalnu hipokalcemiju i vitamin D- zavisni rahitis. Ovi poremećaji, za čiju korekciju su potrebne velike doze vitamina D, odgovoriće i na male doze alfakalcidola.

Odlaganje terapijskog odgovora i potreba za velikim dozama u terapiji ovih poremećaja vitaminom D, čine prilagođavanje dozi komplikovanim. Takođe, može doći do nepredvidive hiperkalcemije za čiju regulaciju može biti potrebno nekoliko nedelja ili meseci. Glavna prednost alfakalcidola je brži terapijski odgovor koji omogućava precizniju titraciju doze. U slučaju nenamerne hiperkalcemije, normalizacija koncentracija kalcijuma se postiže za nekoliko dana od prestanka terapije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, doza od 1 do 5 mikrograma/dan 1 α -hidroksivitamina D (1 α -OHD3) dozna zavisno povećava intestinalnu resorpciju kalcijuma i fosfora. Ovaj efekat se zapaža u roku od 3 dana nakon početka terapije, odnosno povukao se 3 dana nakon prekida terapije.

Kod pacijenata sa nutritivnom osteomalacijom, povećana resorpcija kalcijuma se zapaža u roku od 6 sati nakon oralne primene 1 mikrograma 1 α -OHD3, a maksimum se obično dostiže za 24 sata. 1 α -OHD3 takođe povećava koncentracije neorganskog fosfata u plazmi, zahvaljujući povećanju intestinalne resorpcije i tubularne reapsorpcije u bubrezima. Ovaj poslednji efekat je rezultat PTH supresije pod uticajem 1 α -OHD3. Efekat leka na kalcijum bio je približno dva puta veći od efekta na resorpciju fosfora.

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, povećanje koncentracija kalcijuma u serumu se postiže u roku od 5 dana od primene 1 α -OHD3 u doznom opsegu od 0,5 do 1,0 mikrogram/dan. Sa porastom kalcijuma u serumu, vrednosti PTH i alkalne fosfataze se smanjuju ka normalnim vrednostima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička toksičnost alfakalcidola se pripisuje poznatom dejstvu vitamina D na homeostazu kalcijuma, koja se karakteriše hiperkalcemijom, hiperkalciurijom i mogućom kalcifikacijom mekih tkiva. Alfakalcidol nije genotoksičan.

Nisu uočena specifična dejstva alfa-kalcidola na plodnost i ponašanje mladunaca pacova i kunića. U smislu embriofetalnog razvoja, fetalna toksičnost (postimplantacioni gubitak, smanjen okot i telesna masa mladunčadi) je uočena u dozama dovoljno velikim da uzrokuju toksičnost kod ženke. Uočeno je teratogeno dejstvo velikih doza vitamina D kod eksperimentalnih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

propilgalat;
DL-alfa-tokoferol;
limunska kiselina;
etanol, bezvodni;
ulje kikirikija.

Sastav kapsule, meke:

želatin;
glicerol 85%;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
anidrisorb 85/70:
sorbitol;
manitol;
sorbitan, bezvodni;
superior polioli;
voda.

Mastilo za štampu (S127794):

šelak omotač;
gvožđe(III)-oksid, crni;
n-butanol;
industrijski metilovani alkohol (etanol, bezvodni);
izopropilalkohol;
propilenglikol.

Mastilo za štampu (S117823):

šelak omotač;
gvožđe(III)-oksid, crni;
n-butanol;
amonijum-hidroksid 28%;
izopropilalkohol;
propilenglikol.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 30 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je kontejner od polipropilena visoke gustine (HDPP), zatvoren zatvaračem od polietilena niske gustine (LDPE), sa indikatorom za prvo otvaranje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 kontejner sa 50 kapsula, mekih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O.
Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000456219 2023 59010 007 000 515 021 04 001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.04.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.