

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

16 -10- 2017

### 1. NÁZOV LIEKU

ALFAMED 0,25 mikrogramov  
ALFAMED 0,5 mikrogramov  
ALFAMED 1,0 mikrogram  
mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ALFAMED 0,25 mikrogramov: Každá mäkká kapsula obsahuje 0,25 mikrogramov alfakalcidolu.  
ALFAMED 0,5 mikrogramov: Každá mäkká kapsula obsahuje 0,5 mikrogramov alfakalcidolu.  
ALFAMED 1,0 mikrogram: Každá mäkká kapsula obsahuje 1,0 mikrogramu alfakalcidolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá mäkká kapsula obsahuje 98,7 mg arašidového oleja (podzemnicový olej), 1,0 mg bezvodého etanolu a 10 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

ALFAMED 0,25 mikrogramov: Mäkké želatínové kapsuly oválneho tvaru, červeno-hnedej farby, obsahujúce svetložltú číru olejovitou kvapalinu. Veľkosť je približne 10,4 mm x 5,6 mm.  
ALFAMED 0,5 mikrogramov: Mäkké želatínové kapsuly oválneho tvaru, svetloružovej farby, obsahujúce svetložltú číru olejovitou kvapalinu. Veľkosť je približne 10,4 mm x 5,6 mm.  
ALFAMED 1,0 mikrogram: Mäkké želatínové kapsuly oválneho tvaru, bledožltej farby, obsahujúce svetložltú číru olejovitou kvapalinu. Veľkosť je približne 10,4 mm x 5,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ALFAMED je indikovaný pre deti vo veku nad 4 roky, dospievajúcich a dospelých.

ALFAMED je indikovaný pri stavoch, kde dochádza k narušeniu metabolizmu vápnika v dôsledku zhoršenej 1- $\alpha$  hydroxylácie, napríklad vtedy, keď je znížená funkcia obličiek. Hlavné indikácie sú:

- renálna osteodystrofia,
- hyperparatyreóza (s ochorením kostí),
- hypoparatyreóza,
- pseudodeficientná (závislá od vitamínu D) rachitída a osteomalácia,
- hypofosfatemická rachitída a osteomalácia rezistentná na vitamín D.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Počiatočná dávka pre všetky indikácie:**

Dospelí: 0,25-0,50 mikrogramov/deň  
Dávkovanie u starších osôb: 0,25-0,50 mikrogramov/deň

Deti nad 4 roky: 0,25-0,50 mikrogramov/deň

Dávka lieku ALFAMED sa má následne upraviť podľa biochemickej odpovede, aby sa zabránilo hyperkalcémii. Medzi indikátory odpovede patria plazmatické hladiny vápnika (ideálne korigované o väzbu na proteíny), alkalické fosfatázy, fosfátu, súčinu hladiny fosfátu a vápnika, parathormónu, ako aj röntgenové a histologické vyšetrenia.

Na začiatku sa majú plazmatické hladiny merať v týždenných intervaloch. Denná dávka lieku ALFAMED sa môže zvýšiť o prírastky 0,25 - 0,5 mikrogramov. Po stanovení dávky sa majú každé 2 až 4 týždne vykonať vyšetrenia plazmatických hladín vápnika, fosforu a kreatinínu.

Ak sa vyskytnú biochemické alebo rádiografické dôkazy o hojení kostí (a u pacientov s hypoparatyreózou, keď sa dosiahli normálne hladiny vápnika v plazme), dávka sa zvyčajne znižuje. Udržiavacie dávky sú všeobecne v rozmedzí od 0,25 do 1 mikrogramu denne. Ak sa vyskytne hyperkalcémia, podávanie lieku ALFAMED sa má zastaviť, kým sa vápnik v plazme nevráti na normálnu hodnotu (približne 1 týždeň), a potom sa opäť začne s dávkou, ktorá je polovicou poslednej podanej dávky.

Počiatočná dávka lieku ALFAMED je podobná u detí vo veku nad 4 roky, dospelých a starších osôb. Ďalšie liekové formy sú dostupné pre prípad, že treba podať dávku nižšiu ako 0,25 mikrogramov.

#### **(a) Renálne ochorenie kostí:**

Pred liečbou a počas liečby liekom ALFAMED mäkké kapsuly je potrebné zvážiť látky viažuce fosfát, aby sa zabránilo hyperfosfatémii. Zvlášť dôležité je vykonávanie častých meraní hladiny vápnika v plazme u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek, pretože dlhodobější hyperkalcémia môže zhoršiť pokles renálnych funkcií.

#### **(b) Hyperparatyreóza:**

U pacientov s primárnou alebo terciárnou hyperparatyreózou, ktorí majú podstupiť paratyreoidektómiu, predoperačná liečba liekom ALFAMED počas 2-3 týždňov nezhoršuje predoperačnú hyperkalcémiu. Aby sa znížila pooperačná hypokalcémia, podávanie lieku ALFAMED má pokračovať, kým hladiny alkalické fosfatázy v plazme nedosiahnu normálnu úroveň alebo kým sa nevyskytne hyperkalcémia.

#### **(c) Hypoparatyreóza:**

Závažná hypokalcémia sa rýchlejšie koriguje pomocou vyšších dávok lieku ALFAMED (napr. 3-5 mikrogramov) spolu s doplnkami vápnika.

#### **(d) Pseudodeficientná rachitída a osteomalácia závislá od vitamínu D:**

Na liečbu sa odporúča 0,5 až 2,0 mikrogramov. Alfakalcidol má byť súčasťou liečby zahrňajúcej vitamín D, 25(OH) vitamín D a 1 $\alpha$ (OH) vitamín D.

#### **(e) Hypofosfatemická rachitída a osteomalácia rezistentná na vitamín D:**

Ani veľké dávky materského vitamínu D, ani fosfátové doplnky nie sú úplne uspokojivé. Liečba liekom ALFAMED (1 až 3 mikrogramy/deň) rýchlo zmierňuje myopatiu, keď je prítomná, a zvyšuje retenciu vápnika a fosfátu. U niektorých pacientov môže byť potrebné aj podávanie doplnkov s fosfátom.

#### Spôsob podávania

Perorálne.

### **4.3 Kontraindikácie**

Hyperkalciémia.

Precitlivenosť na alfakalcidol, arašidový olej (podzemnicový olej) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby liekom ALFAMED sa musia pravidelne kontrolovať hladiny vápnika a fosfátu v sére, súčin hladiny vápnika a fosfátu a hladiny parathormónu (PTH), najmä u detí, u pacientov s poškodením funkcie obličiek a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky.

ALFAMED sa má s opatrnosťou používať u:

- pacientov liečených kardioaktívnymi glykozidmi alebo digitalisom, pretože hyperkalciémia u takýchto pacientov môže viesť k arytmií,
- pacientov s nefrolitiázou.

U pacientov liečených liekom ALFAMED sa môže objaviť hyperkalciémia, ktorej skoré príznaky sú nasledovné:

- polyúria,
- polydipsia,
- slabosť, bolesť hlavy, nauzea, zápcha,
- sucho v ústach,
- bolesti svalov a kostí,
- kovová chuť.

V prípade hyperkalciémie sa musí liečba alfakalcidolom zastaviť, kým sa koncentrácie vápnika v sére nevrátia na normálnu hodnotu, obvykle asi za 1 týždeň. Podávanie alfakalcidolu sa potom môže znova začať s dávkou, ktorá je polovicou poslednej podanej dávky.

Hyperkalciémia v spojení s hyperfosfatémiou zvyšuje riziko metastatických kalcifikácií. Pri ochoreniach, pri ktorých sa môže vyskytnúť hyperfosfatémia, napríklad znížená funkcia obličiek, sa majú používať látky viažuce fosfáty.

Pacienti s relatívne vysokými počiatočnými hladinami vápnika v plazme môžu mať autonómnu hyperparatyreózu, ktorá často nereaguje na ALFAMED mäkké kapsuly. Môžu byť indikované ďalšie terapeutické opatrenia.

ALFAMED mäkká kapsula obsahuje arašidový olej (podzemnicový olej). Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek. Tento liek obsahuje ako pomocnú látku aj sorbitol a nesmie sa používať u pacientov so zriedkavou dedičnou intoleranciou fruktózy. Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg v kapsule.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov užívajúcich prípravky s obsahom digitalisu môže hyperkalciémia vyvolať srdcové arytmie.

Pacienti užívajúci barbituráty alebo antikonvulzíva môžu v dôsledku indukcie pečeneých detoxifikačných enzýmov pečene potrebovať na zaistenie požadovaného účinku väčšie dávky lieku ALFAMED.

Súbežné podávanie cholestyramínu môže interferovať so vstrebávaním alfakalcidolu v čreve.

Používajte s opatrnosťou u pacientov liečených tiazidovými diuretikami, pretože môžu mať zvýšené riziko vzniku hyperkalciémie.

Antacidá na báze horčíka a laxatíva sa počas liečby alfakalcidolom nesmú používať kvôli zvýšenému riziku hypermagneziémie. Vitamín D alebo jeho analógy a vápnik alebo prípravky obsahujúce vápnik sa nesmú podávať súbežne s alfakalcidolom.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú dostupné žiadne údaje o používaní alfakalcidolu u gravidných žien. Pri štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Potenciálne riziká pre ľudí nie sú známe. Pri predpisovaní tehotným ženám je potrebná opatrnosť, pretože hyperkalciémia počas tehotenstva môže spôsobiť vrodené poruchy u potomstva.

Alfakalcidol sa nesmie používať v tehotenstve, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné.

##### Dojčenie

Predpokladá sa, že alfakalcidol sa vylučuje do materského mlieka. Pri vysokých dávkach nemožno u dojčaťa vylúčiť hyperkalciémiu. Z dôvodu nedostatočných údajov sa dojčenie počas liečby alfakalcidolom neodporúča.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate pri použití alfakalcidolu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ALFAMED nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Odhad frekvencie nežiaducich účinkov je založený na súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií a spontánneho hlásenia.

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

Po uvedení lieku na trh bolo hlásené zlyhanie obličiek.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (SOC –System Organ Class) a jednotlivé nežiaduce účinky sú uvedené v poradí od najčastejšie hlásených. V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až <1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až <1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až <1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté:	Hyperkalciémia Hyperfosfatémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Menej časté:	Stav zmätenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Menej časté:	Bolesť hlavy
Zriedkavé:	Závrat
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	

Časté:	<i>Brušná bolesť a diskomfort</i>
Menej časté:	<i>Hnačka Vracanie Zápcha Nauzea</i>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	<i>Vyrážka* Pruritus *Boli hlásené rôzne typy vyrážok, ako je erytematózna, makulopapulárna a pustulárna.</i>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Menej časté:	<i>Myalgia</i>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté:	<i>Hyperkalciúria</i>
Menej časté:	<i>Poškodenie funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) Nefrolitiáza/nefrokalcinóza</i>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté:	<i>Únava/asténia/malátnosť Kalcinóza</i>

#### Pediatrická populácia

Pozorovaný bezpečnostný profil je podobný u detí a 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

Hyperkalciémia sa lieči prerušením podávania lieku ALFAMED.

Pri závažných prípadoch hyperkalciémie je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Udržiavajte pacienta dobre hydratovaného intravenóznou infúziou fyziologického roztoku (nútená diuréza), merajte hladiny elektrolytov, vápnika a vyšetrite funkciu obličiek; vyhodnoťte elektrokardiografické abnormality, najmä u pacientov užívajúcich digitalisové prípravky. Presnejšie, treba zvážiť liečbu glukokortikosteroidmi, kľúčovými diuretikami, bisfosfonátmi, kalcitonínom a prípadne hemodialýzou s nízkym obsahom vápnika.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### *Mechanizmus účinku*

Alfakalcidol podlieha rýchlej pečenej konverzii na 1,25-dihydroxyvitamín D<sub>3</sub>, metabolit vitamínu D<sub>3</sub>, ktorý pôsobí ako regulátor metabolizmu vápnika a fosfátu. Vzhľadom na túto rýchlu konverziu sú terapeutické prínosy alfa D<sub>3</sub> (alfakalcidolu) prakticky rovnaké ako terapeutické účinky 1,25-dihydroxyvitamínu D<sub>3</sub>. Hlavnými účinkami je zvýšenie hladín 1,25-dihydroxyvitamínu D<sub>3</sub> v obehu, a tým zvýšenie črevnej absorpcie vápnika a fosfátu, podpora mineralizácie kostí, zníženie hladín parathormónu v plazme, ako aj zníženie kostnej resorpcie, čo vedie k úľave od bolesti kostí a svalov.

Zhoršená 1 $\alpha$ -hydroxylácia v obličkách znižuje tvorbu endogénneho 1,25-dihydroxyvitamínu D. To prispieva k narušeniu metabolizmu minerálov, ktoré sa vyskytuje pri niektorých poruchách, vrátane

renálneho ochorenia kostí, hypoparatyreózy a rachitídy závislej od vitamínu D. Tieto poruchy, na ktorých korekciu sa vyžadujú vysoké dávky pôvodného vitamínu D, budú reagovať na malé dávky lieku ALFAMED.

#### *Farmakodynamické účinky*

Oneskorenie odpovede a vysoké dávkovanie potrebné pri liečbe týchto porúch pôvodným vitamínom D sťažuje úpravu dávkovania. To môže mať za následok nepredvídateľnú hyperkalcémiu, ktorej zvrátenie môže trvať týždne alebo mesiace. Hlavnou výhodou lieku ALFAMED je rýchlejší nástup odpovede, čo umožňuje presnejšiu titráciu dávkovania. Ak sa vyskytne neúmyselná hyperkalcémiia, môže sa zvrátiť do niekoľkých dní od zastavenia liečby.

U pacientov s renálnym zlyhaním dávka 1 - 5 mikrogramov/deň  $1\alpha$ -hydroxyvitamínu D ( $1\alpha$ -OHD3) zvýšila črevnú absorpciu vápnika a fosforu v závislosti od dávky. Tento účinok bol pozorovaný do 3 dní od začiatku podávania lieku a naopak vymizol do 3 dní od prerušenia jeho podávania.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek preukázali zvýšené hladiny vápnika v sére do 5 dní od podania  $1\alpha$ -OHD3 v dávke 0,5 - 1,0 mikrogram/deň. Pri zvyšovaní sérového vápnika klesali hladiny PTH a alkalické fosfatázy k normálu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpcia*

Alfakalcidol sa vstrebáva pasívne a takmer úplne v tenkom čreve.  $1\alpha$ -OHD3 tiež spôsobuje zvýšenie plazmatickej hladiny anorganického fosforu v dôsledku zvýšenej absorpcie v čreve a reabsorpcie v renálnych tubuloch. Tento posledný účinok je výsledkom supresie PTH pomocou  $1\alpha$ -OHD3. Účinok lieku na absorpciu vápnika bol približne dvojnásobný ako jeho účinok na absorpciu fosforu.

### *Biotrasformácia*

Alfakalcidol sa v pečeni rýchlo konvertuje na 1,25-dihydroxyvitamín D. Ide o metabolit vitamínu D, ktorý pôsobí ako regulátor metabolizmu vápnika a fosfátu. Keďže táto konverzia je rýchla, klinické účinky lieku ALFAMED a 1,25-dihydroxyvitamínu D sú veľmi podobné.

### *Eliminácia*

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### *Chronická toxicita:*

Predklinická toxicita alfakalcidolu sa pripisuje známemu účinku vitamínu D kalcitriolu na homeostázu vápnika, ktorý je charakterizovaný hyperkalcémiou, hyperkalcériou a prípadne kalcifikáciou mäkkého tkaniva.

### *Genotoxicita:*

Alfakalcidol nie je genotoxický.

### *Reprodukčná toxicita:*

Žiadne špecifické účinky alfakalcidolu na plodnosť alebo správanie potomstva neboli pozorované u potkanov a králikov. Pokiaľ ide o vývoj embrya a plodu, pozorovala sa fetálna toxicita (postimplantačná strata, nižšia početnosť vrhu a nižšia hmotnosť mláďat) v dávkach dostatočne vysokých na to, aby spôsobili toxicitu u matiek. Vysoké dávky vitamínu D sú známe ako teratogénne u pokusných zvierat.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly:

Kyselina citrónová, bezvodá (E330)

All-*rac*- $\alpha$ -Tokoferol (E307)

Propylgalát (E310)

Etanol, bezvodý

Podzemnicový olej, rafinovaný

Obal kapsuly obsahuje:

Želatinu (E441)

Glycerol (E422)

Sorbitol, čiastočne dehydratovaný roztok (E420)

Čistenú vodu

Stredne nasýtené triacylglyceroly

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172) – len v kapsulách s obsahom 0,25 mikrogramov a 0,5 mikrogramov

Čierny oxid železitý (E172) – len v kapsulách s obsahom 0,25 mikrogramov

Žltý oxid železitý (E172) – len v kapsulách s obsahom 1,0 mikrogramu

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

ALFAMED 0,25 mikrogramov, 0,5 mikrogramov a 1,0 mikrogram mäkké kapsuly sa majú spotrebovať v priebehu 90 dní od otvorenia fľaše.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.  
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Konečným produktom sú ALFAMED 0,25 mikrogramov, 0,5 mikrogramov a 1,0 mikrogram mäkké kapsuly, ktoré sa môžu uvádzať na trh v:

- bielom nepriehľadnom HDPE obale s bielym nepriehľadným HDPE skrutkovým uzáverom a indukčným tesnením: 30 a 50 kapsúl,
- bielom nepriehľadnom HDPE obale s bielym nepriehľadným PP skrutkovým uzáverom a indukčným tesnením: 90 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.  
E. Belluša 6752/4  
921 01 Piešťany  
Slovenská republika

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ALFAMED 0,25 mikrogramov: 86/0263/17-S  
ALFAMED 0,5 mikrogramov: 86/0264/17-S  
ALFAMED 1,0 mikrogram: 86/0265/17-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2017