

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alfacalcidol CANDE 0,25 mikrogramu měkké tobolky

Alfacalcidol CANDE 0,5 mikrogramu měkké tobolky

Alfacalcidol CANDE 1,0 mikrogram měkké tobolky

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Alfacalcidol CANDE 0,25 mikrogramu měkké tobolky Jedna měkká tobolka obsahuje 0,25 alfacalcidolum mikrogramu.

Alfacalcidol CANDE 0,5 mikrogramu měkké tobolky: Jedna měkká tobolka obsahuje alfacalcidolum 0,5 mikrogramu.

Alfacalcidol CANDE 1,0 mikrogram měkké tobolky: Jedna měkká tobolka obsahuje alfacalcidolum 1,0 mikrogram.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka obsahuje 98,7 mg podzemnicového oleje (olej z burských oříšků), 1,0 mg ethanolu a 10 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka)

Alfacalcidol CANDE 0,25 mikrogramu: Červenohnědá, oválná, měkká želatinová tobolka obsahující světle žlutou čirou olejovou tekutinu. Velikost je přibližně 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfacalcidol CANDE 0,5 mikrogramu: Světle růžová, oválná, měkká želatinová tobolka obsahující světle žlutou čirou olejovou tekutinu. Velikost je přibližně 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfacalcidol CANDE 1,0 mikrogram: Bledě žlutá, oválná, měkká želatinová tobolka obsahující světle žlutou čirou olejovou tekutinu. Velikost je přibližně 10,4 mm x 5,6 mm.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Alfacalcidol CANDE je indikován u dětí starších než 4 roky, dospívajících a dospělých.

Alfacalcidol CANDE je indikován při stavech spojených s poruchou metabolismu vápníku v důsledku poruchy 1- α hydroxylace, jako v případě snížené funkce ledvin. Hlavními indikacemi jsou:

- a) renální osteodystrofie
- b) hyperparathyreóza (s onemocněním kostí)

- c) hypoparatyreóza
- d) pseudodeficitní (D-dependentní) křivice a osteomalácie
- e) hypofosfatemická vitamin D rezistentní křivice a osteomalácie

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Iniciální dávka pro všechny indikace:

Dospělí:	0,25-0,50 mikrogramu/den
Dávkování u starších pacientů:	0,25-0,50 mikrogramu/den
Děti starší než 4 roky:	0,25-0,50 mikrogramu/den

Dávka přípravku Alfacalcidol CANDE se proto má upravit podle biochemické odpovědi, aby se předešlo hyperkalcemii. Znamky odpovědi zahrnují plazmatické hladiny vápníku (ideálně korigované pro vazbu na bílkoviny), alkalicou fosfatázu, fosfáty a kalciofosfátový produkt (součin vápník x fosfáty), parathormon, a také radiografické a histologické vyšetření.

Plazmatické hladiny se mají od počátku měřit v týdenních intervalech. Denní dávka přípravku Alfacalcidol CANDE se může zvyšovat po 0,25 – 0,5 mikrogramech. Po nastavení dávky se mají kontrolovat plazmatické hladiny vápníku, fosforu a kreatininu každé 2 – 4 týdny.

Pokud jsou přítomné biochemické nebo radiografické známky kostního hojení (a u pacientů s hypoparatyreózou při normálních hladinách vápníku v plazmě), dávka se obecně snižuje. Udržovací dávky jsou obecně v rozsahu 0,25 až 1 mikrogram denně. Pokud dojde k hyperkalcemii, má se podávání přípravku Alfacalcidol CANDE přerušit do návratu plazmatických hladin vápníku k normě (asi 1 týden) a pak zahájit s polovinou předchozí dávky.

Počáteční dávka přípravku Alfacalcidol CANDE je podobná pro děti starší než 4 roky, dospělé a starší pacienty.

(a) Renální osteodystrofie:

Před a během léčby přípravkem Alfacalcidol CANDE měkké tobolky je třeba zvážit podávání přípravků vázajících fosfáty, aby se předešlo hyperfosfatemii. Je obzvláště důležité provádět časté měření plazmatického vápníku u pacientů s chronickým renálním selháním, protože dlouhodobá hyperekalcemie může zhoršovat pokles renálních funkcí.

(b) Hyperparatyreóza:

U pacientů s primární nebo terciární hyperparatyreózou, kteří mají podstupovat odstranění příštítných tělísek, nezhoršuje předoperační léčba přípravkem Alfacalcidol CANDE po dobu 2-3 týdny předoperační hyperkalcemii. Pro snížení pooperační hypokalcemie má být přípravek Alfacalcidol CANDE podáván nadále do doby, kdy plazmatická hladina alkalicé fosfatázy klesne k normě nebo dojde k hyperkalcemii.

c) hypoparatyreóza

Závažná hypokalcemie se koriguje rychleji vyššími dávkami přípravku Alfacalcidol CANDE (např. 3-5 mikrogramů) společně s doplňky vápníku.

d) pseudodeficitní (D-dependentní) křivice a osteomalácie:

K léčbě se doporučuje 0,5 až 2,0 mikrogramy. Alfakalcidol má být součástí léčby zahrnující

vitamin D, 25(OH) vitamín D a 1 α (OH) vitamín D.

e) hypofosfatemická vitamin D rezistentní křivice a osteomalácie:

Velké dávky vitaminu D nebo doplňky fosfátu nejsou zcela nutné. Léčba alfakalcidolem (1 až 3 mikrogramy/den) rychle ulevuje myopatii, pokud je přítomná a zvyšuje retenci vápníku a fosfátu. U některých pacientů mohou být také nutné doplňky fosfátu.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hyperkalcemie

Hypersenzitivita na léčivou látku(y), podzemnicový olej (olej z burských oříšků) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby přípravkem Alfacalcidol CANDE je třeba pravidelně monitorovat sérové hladiny vápníku a fosfátu v séru, kalciofosfátový produkt a parathormon (PTH), zejména u dětí, pacientů s poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří dostávají vysoké dávky.

Alfacalcidol CANDE se má používat s opatrností u:

- pacientů léčených srdečními glykosidy nebo digitalisem, protože hyperkalcemie může u takových pacientů vést k arytmií.
- pacientů s nefrolitiázou.

Hyperkalcemie se může objevit u pacientů léčených přípravkem Alfacalcidol CANDE. Časné příznaky jsou:

- polyurie
- polydipsie
- slabost, bolest hlavy, nauzea, zácpa,
- sucho v ústech
- bolest svalů a kostí,
- kovová chuť v ústech

V případě hyperkalcemie se má léčba alfakalcidolem zastavit, dokud se koncentrace vápníku v séru nevrátí do normy, obvykle asi na 1 týden. Alfacalcidol je možné začít znovu podávat s poloviční dávkou.

Hyperkalcemie ve spojení s hyperfosfatemii zvyšuje riziko metastatických kalcifikací. Při onemocněních, kde by mohlo dojít k hyperfosfatemii, například pokles funkce ledvin, je třeba používat fosfát vázající látky.

Pacienti s relativně vysokými iniciálními hladinami vápníku v plazmě mohou mít autonomní hyperparatyreózu, která často nereaguje na Alfacalcidol CANDE měkké tobolky. Mohou být nutná další terapeutická opatření.

Alfacalcidol CANDE měkké tobolky obsahuje podzemnicový olej (olej z burských oříšků). Jestliže jste alergičtí na arašídy nebo sóju, neužívejte tento léčivý přípravek. Obsahuje také

sorbitol jako pomocnou látku a pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkohol) (méně než 100 mg v tobolce).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hyperkalcemie u pacientů užívajících digitální přípravky může vyvolat srdeční arytmie.

Pacienti užívající barbituráty nebo antikonvulziva mohou vyžadovat větší dávky přípravku Alfakalcidol CANDE k dosažení požadovaného účinku v důsledku indukce jaterních detoxifikačních enzymů.

Souběžné podávání kolestyraminu může interferovat se střevním vstřebáváním alfakalcidolu.

Používejte s opatrností u pacientů léčených thiazidovými diuretiky, protože mohou mít zvýšené riziko vzniku hyperkalcemie.

Magnesiová antacida a laxativa se nemají během léčby alfakalcidolem používat z důvodu zvýšeného rizika hypermagnesemie. Alfakalcidol se nemá podávat souběžně s vitamínem D nebo jeho analogy a s vápníkem nebo přípravky obsahujícími vápník.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Adekvátní údaje o používání alfakalcidolu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je třeba opatrnosti, protože hyperkalcemie během těhotenství může způsobovat kongenitální poruchy u potomků.

Alfakalcidol se nemá v průběhu těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení:

Existuje podezření, že se alfakalcidol vylučuje do mateřského mléka. Při vysokých dávkách není možné vyloučit hyperkalcemii u kojenců. Vzhledem k nedostatku údajů se během léčby alfakalcidolem kojení nedoporučuje.

Fertilita:

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě při použití alfakalcidolu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alfakalcidol CANDE nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Odhad frekvence nežádoucích účinků je založen na souhrnné analýze údajů z klinických studií a spontánního hlášení.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou různé kožní reakce, jako je svědění a vyrážka, hyperkalcemie, gastrointestinální bolesti/diskomfort a hyperfosfatemie.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy selhání ledvin.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle třídy orgánového systému MedDRA a jednotlivé nežádoucí

účinky jsou uvedeny počínaje nejčastěji hlášenými. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až <1/10
Méně časté	≥ 1/1000 až <1/100
Vzácné	≥ 1/10000 až <1/1000
Velmi vzácné	< 1/10000

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Hyperkalcemie Hyperfosfatemie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	
Méně časté:	Bolest hlavy
Vzácné:	Závrať
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Bolest břicha a diskomfort
Méně časté:	Průjem Zvracení Zácpa Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté:	Vyrážka* Pruritus *Byly hlášené různé typy vyrážky jako je erytematózní, makulopapulózní a pustulózní vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Hyperkalciurie
Méně časté:	Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin) Nefrolitiáza/nefrokalcinóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Únava/astenie/malátnost Kalcinóza

Pediatrická populace

Pozorovaný profil bezpečnosti je podobný u dětí i dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hyperkalcemie se léčí přerušáním podávání přípravku Alfacalcidol CANDE.

V závažných případech hyperkalcemie je třeba zapojit celková podpůrná opatření. Udržujte pacienta dostatečně hydratovaného prostřednictvím intravenózní infuze fyziologického roztoku (forsírovaná diuréza), měřte elektrolyty, vápník a renální funkce. Zhodnoťte abnormality na elektrokardiogramu, zejména u pacientů užívajících digitalis. Specificky je třeba zvážit léčbu glukokortikoidy, kličkovými diuretiky, bisfosfonáty, kalcitoninem a nakonec hemodialýzu s nízkým obsahem vápníku.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitaminy, vitamin D a analoga

ATC kód: A11CC03

Mechanismus účinku

Alfakalcidol podstupuje rychlou jaterní konverzi na 1,25-dihydroxyvitamin D₃, což je metabolit vitaminu D₃, který reguluje metabolismu vápníku a fosfátu. Vzhledem k rychlé konverzi jsou terapeutické přínosy alfa D₃ (alfakalcidol) prakticky stejné jako u 1,25-dihydroxyvitaminu D₃. Hlavní účinky jsou zvýšení cirkulujících hladin 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ a tím zvýšení střevní absorpce vápníku a fosfátu, podpora kostní mineralizace, zvýšení plazmatických hladin parathormonu a také snížení kostní resorpce s úlevou od bolesti kostí a svalů.

Porucha 1 α -hydroxylace ledvinami snižuje endogenní produkci 1,25-dihydroxyvitaminu D. To přispívá k poruchám minerálového metabolismu, k němuž dochází při různých poruchách, zahrnujících renální kostní onemocnění, hypoparatyreózu a vitamin D dependentní křivici. Tyto poruchy, které vyžadují vysoké dávky vitaminu D k úpravě, budou reagovat na malé dávky přípravku Alfacalcidol CANDE.

Farmakodynamické účinky

Opožděná odpověď a nutnost vysoké dávky při léčbě těchto poruch vitaminem D způsobuje, že je úprava dávky obtížná. To může vést k nepředvídatelné hyperkalcemii, jejíž korekce může trvat několik týdnů nebo měsíců. Hlavní výhodou přípravku Alfacalcidol CANDE je rychlejší nástup účinku, který umožňuje přesnější titraci dávky. Pokud by se vyskytla náhodná hyperkalcemie, je možné ji korigovat během dnů zastavením léčby.

U pacientů se selháním ledvin zvýšila dávka 1 - 5 mikrogramů/den přípravku 1 α -hydroxyvitamin D (1 α -OHD₃) střevní absorpci vápníku a fosforu v závislosti na dávce. Tento účinek byl pozorován během 3 dnů od zahájení podávání léku a naopak, při ukončení ustoupil během 3 dnů.

U pacientů s chronickým renálním selháním byly prokázány zvýšené hladiny vápníku v séru během 5 dnů od podání 1 α -OHD₃ v dávce 0,5- 1,0 mikrogramu/den. Při zvýšení vápníku v séru se hladiny PTH a alkalické fosfatázy vrátily k normě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Alfakalcidol se vstřebává pasivně a téměř zcela v tenkém střevě. 1 α -OHD₃ produkoval také zvýšení anorganického fosfátu v plazmě v důsledku zvýšeného střevního vstřebávání a renální tubulární reabsorpce. Tento druhý účinek je důsledkem suprese PTH prostřednictvím 1 α -OHD₃. Účinek léku na vápník byl asi dvojnásobný jeho účinku na vstřebávání fosforu.

Biotransformace

Alfakalcidol se rychle přeměňuje v játrech na 1,25-dihydroxyvitamín D. Toto je metabolit vitamínu D, který reguluje metabolismu vápníku a fosfátu. Vzhledem k tomu, že je tato konverze rychlá, klinické účinky přípravku Alfakalcidol CANDE a 1,25 dihydroxyvitamínu D jsou velmi podobné.

Eliminace

Poločas alfakalcidolu je asi 4 hodiny. Farmakologický účinek je asi 3-5 dnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita:

Neklinická toxicita alfakalcidolu je přisuzována známému účinku vitamínu D kalcitriolu na homeostázu vápníku, který je charakterizován hyperkalcemií, hyperkalciurií a nakonec kalcifikacemi měkkých tkání.

Genotoxicita:

Alfakalcidol není genotoxický.

Reprodukční toxicita:

U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné specifické účinky alfakalcidolu na fertilitu a chování potomstva. V rámci embryofetálního vývoje byla pozorována fetální toxicita (postimplantační ztráty, nízká velikost vrhu a menší hmotnost mláďat) při dávkách dostatečně vysokých pro způsobení toxicity u chovných samic. Vysoké dávky vitamínu D jsou u experimentálních zvířat teratogenní.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky obsahuje:

Kyselina citrónová (E330)

Tokoferol – alfa (E307)

Propyl-gallát (E310)

Ethanol

Podzemnicový olej

Tobolka:

Želatina (E441)

Glycerol (E422)

Tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E420)

Čištěná voda

Střední nasycené triacylglyceroly

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172) - pouze u tobolek 0,25 mikrogramu a 0,5 mikrogramu

Černý oxid železitý (E172) - pouze tobolky 0,25 mikrogramu

Žlutý oxid železitý (E172) - pouze tobolky 1,0 mikrogram

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Přípravek Alfakalcidol CANDE 0,25 mikrogramu, 0,5 mikrogramu a 1,0 mikrogram měkké tobolky se má spotřebovat během 90 dnů od otevření obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Alfakalcidol CANDE 0,25 mikrogramu, 0,5 mikrogramu a 1,0 mikrogram, měkké tobolky se dodává na trh v:

bílém neprůhledném HDPE obalu s bílým neprůhledným HDPE šroubovacím uzávěrem a indukčním utěsněním: 30 a 50 tobolek

bílém neprůhledném HDPE obalu s bílým neprůhledným PP šroubovacím uzávěrem a indukčním utěsněním: 90 a 100 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CANDE CZ s.r.o.
Skořepka 1058/8
Staré Město, 110 00, Praha 1
Česká republika

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Alfakalcidol CANDE 0,25 mikrogramu měkké tobolky: 86/644/16-C

Alfakalcidol CANDE 0,5 mikrogramu měkké tobolky: 86/645/16-C

Alfakalcidol CANDE 1,0 mikrogram měkké tobolek: 86/646/16-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 9. 2017

10 DATUM REVIZE TEXTU

20. 9. 2017