

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALFADIOL, 0,25 mikrograma, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 0,25 mikrograma alfakalcydolu (*Alfacalcidolum*).

Substancje pomocnicze: butylohydroksytoluen (E321)	0,025 mg
czerwień koszenilowa (E124)	0,150 mg
etylu parahydroksybenzoesan (E214)	0,050 mg
olej arachidowy oczyszczony	49,945 mg
glicerol	

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Osteoporoza postmenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów
- Hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach
- Krzywica i osteomalacja oporne na witaminę D
- Niedoczynność przynarczyc
- Osteodystrofia nerkowa
- Zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek
- Zespoły nerczykowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być ściśle zindywidualizowane, odpowiednio do stanu chorego.

Przeciętne dawkowanie alfakalcydolu wynosi:

Osteoporoza starcza i postmenopauzalna:

- dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę

Zespoły nerczykowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami:

- dzieci o masie ciała 20-40 kg: 0,25 do 0,5 µg 1 raz na dobę
- dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: 0,25 µg 1 raz na dobę

Hipokalcemia, krzywica i osteomalacja oporne na wit. D, niedoczynność przynarczyc, zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i osteodystrofią nerkową:

- dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę
- dzieci o masie ciała 20-40 kg: 0,25 do 0,5 µg 1 raz na dobę
- dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: 0,25 µg 1 raz na dobę

Jeśli stan chorego to uzasadnia, szczegółowe dawkowanie należy opierać o wyniki testów określających gospodarkę wapniową. Stężenia wapnia we krwi powinno utrzymywać się w granicach stężeń prawidłowych, zaś dobowe wydalanie wapnia z moczem (przy dobowej diurezie wynoszącej do 2000 ml) nie powinno przekraczać 350 mg.

Wartość wskaźnika wapniowo-kreatyninowego nie powinna przekraczać 1,0 i nie powinna wzrosnąć więcej niż trzykrotnie od chwili rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów z prawidłowym poziomem kalcemii przed rozpoczęciem leczenia alfakalcydołem (np. w przebiegu osteoporozy) dawkowanie należy opierać o wyniki badania kalciurii i wielkość dobowego spożycia wapnia.

U pacjentów w wieku podeszłym może wystąpić konieczność stosowania mniejszych dawek alfakalcydolu.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego u osób z niewydolnością nerek (patrz pkt. 4.4.).

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz pkt. 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania alfakalcydolu:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- uczulenie na orzeszki ziemne lub soję;
- hiperkalcemia, zwapnienia przerzutowe;
- hiperfosfatemia (z wyjątkiem występującej w niedoczynności przytarczyc);
- hipermagnezemia;
- hiperkalciuria samoistna;
- osteomalacja po zatruciu glinem;
- przedawkowanie i zatrucie witaminą D;
- kamica nerkowa wapniowa;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm wapnia i fosforanów

Podczas leczenia alfakalcydołem może dojść do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia lub fosforanów w surowicy krwi. W uzasadnionych przypadkach celowe jest monitorowanie tych stężeń, szczególnie we wczesnych fazach leczenia. Może być także potrzebna suplementacja wapnia. Jeśli wyniki badania wskazują na hiperkalcemię, należy odstawić alfakalcydol do chwili powrotu stężenia wapnia do wartości prawidłowych (około 1 tydzień).

U pacjentów z osteodystrofią nerkową w celu utrzymania stężenia fosforanów w surowicy krwi na akceptowalnym poziomie może być stosowany lek wiążący fosforany.

Schorzenia współistniejące

Pacjenci z niewydolnością nerek, trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc lub regularnie poddawani hemodializie (możliwe zmniejszenie stężenia fosforanów) są szczególnie podatni na wystąpienie hiperkalcemii. Z tego powodu pacjentów należy poinformować o objawach klinicznych związanych z hiperkalcemią. Wczesne objawy hiperkalcemii to: wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie, bóle głowy, nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia, bóle mięśni, bóle kości i metaliczny posmak w ustach.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia alfakalcydołem, w zależności od stanu chorego i czynników ryzyka może być celowe okresowe (co 1-3 miesiące) oznaczanie azotu pozabiałkowego w osoczu, kreatyniny, fosfatasy zasadowej, stężenia fosforanów w surowicy krwi, dobowego wydalania wapnia z moczem oraz stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w drugiej porannej porcji moczu (współczynnik wapniowo-kreatyninowy).

Monitorowanie stężenia wapnia w surowicy jest szczególnie ważne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych przypadkach szczególnie łatwo dochodzi do hiperkalcemii i hiperfosfatemii. Kontrolę stężenia wapnia należy wykonywać początkowo 1-2 razy w tygodniu, zaś po ustaleniu dawki leku 1 raz w miesiącu.

Hiperkalcemię można szybko korygować przez odstawienie leczenia do chwili powrotu stężenia wapnia w osoczu do wartości prawidłowych (około 1 tygodnia). Stosowanie alfakalcydolu można wtedy wznowić w zmniejszonej dawce (połowa poprzedniej dawki).

Stosowanie alfakalcydolu w leczeniu osteodystrofii nerkowej wymaga systematycznej kontroli stężenia parathormonu (PTH) ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia adynamicznej choroby kości.

Dieta

U osób pozostających na diecie o niskiej zawartości wapnia reakcja na alfakalcydol może być obniżona.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku podeszłym może wystąpić konieczność stosowania mniejszych dawek alfakalcydolu.

Inne działania

U pacjentów z dużym stężeniem wapnia w osoczu w przebiegu osteodystrofii nerkowej może wystąpić autonomiczna nadczynność przytarczyc. Pacjenci ci mogą nie reagować na podanie alfakalcydolu, co wymaga zastosowania innych metod leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi, np. naparstnicy, ponieważ hiperkalcemia może prowadzić do zaburzeń rytmu serca u tych pacjentów.

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu (E 321) produkt może powodować reakcje alergiczne, nadwrażliwość u pacjentów z astmą, miejscową reakcją skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych, także żołądka.

Alfadiol zawiera czerwień koszenilową (E 124) i etylu parahydroksybenzoesan (E 214), które mogą powodować reakcje alergiczne (etylu parahydroksybenzoesan może powodować także reakcje typu późnego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z kamicą nerkową (patrz punkt 4.3).

Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu leczniczego, gdyż zawiera olej arachidowy (z orzeszków ziemnych) (patrz punkt 4.3).

Oczyszczony olej arachidowy może zawierać białko orzeszków ziemnych. W Farmakopei Europejskiej nie podano testu wykrywającego białko resztkowe.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej kapsułce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikozydy nasercowe

Alfakalcydol podwyższając stężenie wapnia w osoczu krwi nasila toksyczność glikozydów nasercowych i zwiększa ryzyko ich przedawkowania.

Diuretyki

Moczopędne leki tiazydowe, a także leki zawierające wapń przyjmowane systematycznie w dawce dobowej powyżej 1,5 g nasilają ryzyko hiperkalcemii.

Leki zobojętniające i dieta zawierająca mleko

Leki zobojętniające oraz regularne spożywanie dużej ilości produktów mlecznych może doprowadzić do powstania zespołu mleczno-alkalicznego, a w połączeniu z alfakalcydolem do hiperkalcemii.

Estrogeny

Leki zawierające estrogeny mogą nasilać działanie alfakalcydolu.

Leki zobojętniające

Alfakalcydol zwiększa wchłanianie magnezu – stosowany równocześnie z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi sole magnezu, może powodować hipermagnezemię.

Leki zobojętniające zawierające sole glinu mogą powodować hipermagnezemię.

Hydantoina, barbiturany i inne leki przeciwdrgawkowe

Pochodne hydantoiny (np. fenytoina), barbiturany, prymidon oraz inne leki przeciwdrgawkowe przyspieszają rozkład witaminy D w wątrobie i mogą osłabiać działanie alfakalcydolu.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy i salicylany obniżają efektywność działania alfakalcydolu.

Salicylany

Salicylany osłabiają działanie alfakalcydolu.

Kolestyramina, parafina

Kolestyramina, kolestypol oraz olej parafinowy mogą zaburzać wchłanianie alfakalcydolu w jelicie. Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu produkt może wykazywać interakcje z jonami metali.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacjęWpływ na płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

Ciąża

Nie wykonano systematycznych badań wpływu na przebieg ciąży i rozwój płodu u człowieka.

Nie wykonano również podobnych badań na zwierzętach doświadczalnych. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka (płodu) i (lub) przebieg porodu i (lub) rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Ponieważ hiperkalcemia podczas ciąży może powodować wystąpienie wrodzonych wad u potomstwa, produktu leczniczego Alfadiol nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Stosowanie alfakalcydolu może prowadzić do podwyższonych stężeń aktywnego metabolitu, kalcytriolu, w mleku kobiecym. Ponieważ zwiększone stężenie kalcytriolu może wywierać wpływ na gospodarkę wapniową organizmu dziecka, podczas karmienia piersią należy przerwać stosowanie alfakalcydolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych, wskazujących by alfakalcydol wpływał niekorzystnie na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisane po wprowadzeniu leku na rynek są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (np. nadwrażliwość u pacjentów z astmą, podrażnienie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, podrażnienie spojówek).

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy, splątanie (jako wynik hiperkalcemii).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperkalcemia, hiperfosfatemia (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek).

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca (związane z hiperkalcemią).

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, podrażnienie błon śluzowych w tym również śluzówki żołądka, metaliczny posmak w ustach (jako wynik hiperkalcemii).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: świąd, wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: bóle mięśni, bóle kości (związane z hiperkalcemią).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: hiperkalcemia, wielomocz, nefrokalcynoza, zwapnienia ektopowe i zaburzenie czynności nerek (jako wynik hiperkalcemii).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zmęczenie (związane z hiperkalcemią).

Działania niepożądane witaminy D i jej pochodnych są związane w zasadzie z przedawkowaniem produktu leczniczego (patrz punkt 4.9).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami przedawkowania witaminy D są: hiperkalcemia, brak łaknienia, osłabienie, nudności i wymioty, biegunka, wielomocz, nadmierne pocenie, pragnienie, bóle i zawroty głowy.

Po znacznym przedawkowaniu, graniczącym z zatruciem mogą pojawić się bóle kostne, zwapnienia ektopowe, białkomocz, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca. Należy spodziewać się podobnych objawów po przedawkowaniu alfakalcydolu.

Utrzymujące się długotrwałe przedawkowanie witaminy D może, oprócz objawów opisanych powyżej, powodować uogólnione zwapnienia naczyń, nerek oraz szybkie pogorszenie wydolności nerek.

Leczenie

W razie wystąpienia hiperkalcemii leczenie polega na czasowym przerwaniu stosowania alfakalcydolu. W ciężkich przypadkach hiperkalcemii zalecane jest ogólne postępowanie wspomagające:

- nawodnienie poprzez zastosowanie wlewu dożylnego roztworu soli fizjologicznej (wymuszona diureza);
- pomiary elektrolitów;
- ocena funkcji nerek i gospodarki wapniowej;
- ocena elektrokardiograficzna, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy nasercowe.

Należy rozważyć leczenie z zastosowaniem glikokortykosteroidów, diuretyków pętlowych, bisfosfonianów, kalcitoniny, a nawet hemodializy z niską zawartością wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i analogi: alfakalcydol, kod ATC: A11CC03

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Witamina D₃ - cholekalcyferol ulega w ustroju przekształceniu do aktywnego metabolitu - kalcytriolu, zwanego też hormonem D. Konwersja ta polega na przebiegającym w wątrobie i w nerce procesie hydroksylacji cholekalcyferolu w pozycji 25 oraz w pozycji 1. Ponieważ alfakalcydol jest pochodną hydroksylowaną w pozycji 1, dla jego aktywacji do kalcytriolu konieczna jest jedynie hydroksylacja w wątrobie. Jest to szczególnie istotne u osób z upośledzoną czynnością nerek, gdy hydroksylacja w tkance nerkowej jest niemożliwa lub utrudniona. Powstający w wyniku aktywacji cholekalcyferolu lub alfakalcydolu kalcytriol, obok parathormonu i kalcitoniny, jest podstawowym czynnikiem regulującym przemianę wapnia w organizmie. Przy zapewnieniu odpowiedniej podaży wapnia, prowadzi do intensyfikacji procesu wbudowywania tego pierwiastka w strukturę tkanki kostnej. Receptor dla aktywnej metabolicznie postaci witaminy D występuje w komórkach wielu tkanek; jednakże podstawowymi narządami, w których ujawnia się jej działanie są: jelita, kości i nerki. Kalcytriol uruchamia procesy, prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie syntezy białka transportującego wapń ze światła przewodu pokarmowego do krwi – CaBP (*Calcium Binding Protein* - białko wiążące wapń) oraz nasilenie resorpcji zwrotnej wapnia w kanalikach nerkowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Alfakalcydol ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego prawie w 100%.

Dystrybucja

Z danych farmakokinetycznych wynika, że konwersji do kalcytriolu ulega średnio około 50% podanej dawki, bowiem aktywność 25-hydroksylazy zlokalizowanej w hepatocytach jest regulowana przez stężenie substratu (alfakalcydol), stężenie specyficznego białka wiążącego witaminę D – DBP (*D – Binding Protein*) oraz stężenie produktu tej przemiany (kalcytriol). Synteza kalcytriolu jest pobudzana przez niskie stężenie wapnia w surowicy krwi i wysokie stężenie hormonu przytarczyc. Uważa się, że dzięki działaniu powyższych procesów regulacji, ryzyko przedawkowania u osób otrzymujących alfakalcydol jest mniejsze niż w przypadku stosowania kalcytriolu. Jednakże w świetle 2-3 krotnie większej toksyczności alfakalcydolu w porównaniu z kalcytriolem, problem zatrucia po przedawkowaniu nie został jeszcze w pełni zbadany.

Metabolizm

Kalcytriol powstający z alfakalcydolu pojawia się w osoczu krwi już w 25 minut po podaniu leku i jest transportowany w osoczu krwi w postaci związanej z białkiem (DBP). Okres półtrwania kalcytriolu w osoczu krwi oceniany jest na 3-5 h. Nie odzwierciedla to jednak spadku zawartości tego związku w organizmie, ponieważ większość metabolitu występuje wewnątrzkomórkowo w postaci związanej z receptorem.

Okres połowicznej eliminacji kalcytriolu z organizmu odpowiadający okresowi połowicznego zaniku aktywności biologicznej ocenia się na około 36 h. Alfakalcydol jak i kalcytriol są metabolizowane głównie w wątrobie.

Eliminacja

Kilka nieczynnych metabolitów jest wydalane w około 13% z moczem, a w pozostałej ilości z kałem.

Specjalne grupy pacjentów

Eliminacja jest zwolniona u pacjentów poddawanych dializie; wg niektórych ocen u pacjentów z dializą otrzewnową okres połowicznej eliminacji kalcytriolu wynosi nawet ponad 100 h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

LD₅₀ alfakalcydolu u myszy określana w 24 godzinnym badaniu toksyczności ostrej wynosi 440 µg/kg po podaniu doustnym, 52 µg/kg po podaniu dożylnym.

Mediana dawki letalnej dla kalcytriolu LD₅₀ u myszy po podaniu doustnym wynosi 1350 µg/kg i 620 µg/kg u szczurów, natomiast po podaniu dożylnym LD₅₀ u szczurów wynosi 105 µg/kg.

U szczurów i królików podawanie alfakalcydolu w dawkach 0,3 i 0,9 µg/kg zmniejszało liczebność miotów i masę urodzeniową potomstwa nie powodując jednak zaburzeń rozwojowych.

Brak przedklinicznych danych dotyczących działania mutagennego i karcynogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

all-*rac*-alfa-tokoferylu octan
Butylohydroksytoluen (E 321)
Olej arachidowy oczyszczony

Skład otoczki:

Żelatyna
Glicerol
Etylu parahydroksybenzoesan (E 214)
Czerwień koszenilowa (E 124)

Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

100 kapsułek (2 blistry po 50 kapsułek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie ma specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pępelińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2968

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.06.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.03.2023 r.