

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALFADIOL, 1 mikrogram, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 1 mikrogram alfakalcydolu (*Alphacalcidolum*).

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 odporne na witaminę D;
- Niedoczynność przytarczyc;
- Zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek;
- Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami;
- Osteodystrofia nerkowa.

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 nerczycowe 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 odporne na wit. D, niedoczynność przytarczyc, 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

Do podawania mniejszych dawek należy stosować produkt leczniczy Alfadiol o mocy 0,25 mikrograma.

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 alfakalcydolem (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 wątroby (patrz pkt. 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia, hiperfosfatemia (z wyjątkiem występującej w niedoczynności przytarczyc), hipermagnezemia, hiperkalciuria samoistna.
- Osteomalacja po zatruciu glinem.
- Przedawkowanie i zatrucie witaminą D.
- Kamica nerkowa wapniowa.
- Ciężkie uszkodzenie wątroby.
- Uczulenie na orzeszki ziemne lub soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia alfakalcydolem 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). Stosowanie alfakalcydolu może wtedy zostać wznowione w zmniejszonej dawce (połowa poprzedniej dawki).

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

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.

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

Pacjenci z niewydolnością nerek, trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc lub regularnie hemodializowani (potencjalnie 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 ustach, zaparcia, bóle mięśni, bóle kości i metaliczny posmak w ustach.

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, fosfatazy 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).

U osób pozostających na diecie o niskiej zawartości wapnia reakcja na alfakalcydol może być obniżona lub może w ogóle nie wystąpić.

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

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.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z kamicią 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.

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu (E321) produkt może powodować reakcje alergiczne, nadwrażliwość u pacjentów z astmą, miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych, także żołądka.

Lek Alfadiol zawiera czerwień koszenilową (E124) i etylu parahydroksybenzoatan (E214), które mogą powodować reakcje alergiczne (etylu parahydroksybenzoatan może powodować także reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Leki zawierające estrogeny mogą nasilać działanie alfakalcydolu.

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

Leki zobojętniające zawierające sole glinu stwarzają niebezpieczeństwo powstania hipomagnezmi.

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

Glikokortykosteroidy i salicylany obniżają efektywność działania alfakalcydolu.

Kolestyramina, kolestypol oraz olej parafinowy hamują wchłanianie alfakalcydolu.

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu produkt może wykazywać interakcje z jonami metali.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 (płod) i (lub) przebieg porodu i (lub) rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) 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 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 ustach, 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: hiperkalciuria, 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 długotrwale 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, kalcytoniny, 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 kalcytoniny, 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, natomiast 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 do końca został jednoznacznie 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. Eliminacja jest zwolniona u pacjentów dializowanych; wg niektórych ocen u pacjentów z dializą otrzewnową okres połowicznej eliminacji kalcytriolu wynosi nawet ponad 100 h.

Eliminacja

Alfakalcydol jak i kalcytriol są metabolizowane głównie w wątrobie do kilku nieczynnych metabolitów i wydalone w około 13% z moczem, a w pozostałej ilości z kałem.

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.

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 (E321)
Olej arachidowy oczyszczony

Skład otoczki:

Żelatyna
Glicerol
Etylu parahydroksybenzoesan (E214)
Czerwień koszenilowa (E124)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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/Al 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 stosowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2969

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

29.06.1990 r. / 04.11.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO