

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Alpha D<sub>3</sub> 0,25 mikrograma meke kapsule

Alpha D<sub>3</sub> 1,0 mikrogram meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 0,25 odnosno 1,0 mikrogram alfakalcidola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka meka kapsula sadrži 98,80 mg ulja kikirikija, 1,14 mg etanola, bezvodnog te do 3,2 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Alpha D<sub>3</sub> 0,25 mikrograma meka kapsula je ovalna, neprozirna meka kapsula, crvenkastosmeđe boje, s jestivom crnom tintom, otisnutim „0.25“ na jednoj strani, koja sadrži svijetložutu uljastu otopinu.

Alpha D<sub>3</sub> 1,0 mikrogram meka kapsula je ovalna, neprozirna meka kapsula, krem boje do boje slonove kosti, s jestivom crnom tintom, otisnutim „1.0“ na jednoj strani, koja sadrži svijetložutu uljastu otopinu.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Alpha D<sub>3</sub> kapsule su indicirane u svim stanjima u kojima je prisutan poremećaj metabolizma kalcija zbog poremećaja 1- $\alpha$  hidroksilacije, kao što je oslabljena funkcija bubrega.

Glavne indikacije su:

- a) renalna osteodistrofija
- b) hiperparatireoidizam (s bolešću kostiju)
- c) hipoparatireoidizam
- d) nutritivni i malapsorpcijski rahitis i osteomalacija
- e) rahitis ovisan o vitaminu D i osteomalacija
- f) hipofosfatemijski rahitis rezistentan na vitamin D i osteomalacija
- g) osteoporoza u postmenopauzi, osteoporoza povezana s liječenjem glukokortikoidima

#### 4.2 Doziranje i načine primjene

##### Početna doza za sve indikacije:

Odrasli:	1 mikrogram/dan
Doziranje u starijih bolesnika:	0,5 mikrograma/dan
Djeca tjelesne težine manje od 20 kg:	0,05 mikrograma/kg/dan

Djeca tjelesne težine veće od 20 kg:

1 mikrogram/dan

Dozu lijeka Alpha D<sub>3</sub> potrebno je nakon toga prilagoditi biokemijskom odgovoru kako bi se izbjegla hiperkalcemija. Pokazatelji odgovora uključuju razine kalcija u plazmi (idealno korigirane za vezanje na proteine), alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona, kao i radiografske i histološke pretrage.

Na početku je razine u plazmi potrebno određivati jednom na tjedan. Dnevna doza lijeka Alpha D<sub>3</sub> može se povećavati za 0,25 – 0,5 mikrograma. Nakon stabilizacije doze, koncentracije pokazatelja odgovora na lijek mogu se u plazmi određivati svaka 2 – 4 tjedna.

U većine odraslih bolesnika odgovor na liječenje zabilježen je pri primjeni doza između 1 i 3 mikrograma na dan. Ako postoje biokemijski ili radiografski dokazi o ozdravljenju kosti (a u hipoparatireoidnih bolesnika, dokazi o postizanju normalnih razina kalcija u plazmi), doza se obično smanjuje. Doze održavanje obično se kreću u rasponu od 0,25 do 1 mikrogram na dan. U slučaju hiperkalcemije, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alpha D<sub>3</sub> sve dok se razine kalcija u plazmi ne normaliziraju (otprilike 1 tjedan), a zatim liječenje nastaviti s polovicom prethodne doze.

**(a) Bubrežna bolest kostiju:**

Bolesnici s relativno visokim razinama kalcija u plazmi mogu imati autonomni hiperparatireoidizam, koji često ne reagira na primjenu lijeka Alpha D<sub>3</sub>. Indicirane su druge terapijske mjere.

Prije i tijekom liječenja lijekom Alpha D<sub>3</sub> u sprječavanju hiperfosfatemije potrebno je razmotriti primjenu sredstava koja vežu fosfate. Posebno je važno često kontrolirati razinu kalcija u plazmi bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega jer produljena hiperkalcemija može dodatno oslabiti funkciju bubrega.

**(b) Hiperparatireoidizam:**

U bolesnika s primarnim ili tercijarnim hiperparatireoidizmom koji imaju zakazanu paratireoidektomiju, predoperativno liječenje lijekom Alpha D<sub>3</sub> tijekom 2-3 tjedna ublažava bol u kostima i miopatiju, bez istodobnog pogoršanja predoperativne hiperkalcemije. Kako bi se smanjila postoperativna hipokalcemija, lijek Alpha D<sub>3</sub> potrebno je nastaviti primjenjivati sve dok se ne normaliziraju razine alkalne fosfataze u plazmi ili dok ne dođe do pojave hiperkalcemije.

**(c) Hipoparatireoidizam:**

Za razliku od odgovora na vitamin D, niske razine kalcija u plazmi normaliziraju se relativno brzo nakon primjene lijeka Alpha D<sub>3</sub>. Teška hipokalcemija korigira se brže pri primjeni viših doza lijeka Alpha D<sub>3</sub> (npr. 3-5 mikrograma) zajedno s nadomjescima kalcija.

**(d) Nutricijski i malapsorpcijski rahitis i osteomalacija:**

Nutricijski rahitis i osteomalacija mogu se brzo izliječiti lijekom Alpha D<sub>3</sub>. Malapsorpcijska osteomalacija (koja odgovara na velike doze intramuskularnog ili intravenskog vitamina D) odgovorit će na manje doze lijeka Alpha D<sub>3</sub>.

**(e) Rahitis ovisan o vitaminu D i osteomalacija:**

Iako bi mogle biti potrebne veće doze vitamina D, učinkovite doze lijeka Alpha D<sub>3</sub> slične su onima potrebnima za liječenje rahitisa uzrokovanog manjkom vitamina D i osteomalacije.

**(f) Hipofosfatemijski rahitis rezistentan na vitamin D i osteomalacija:**

Niti veće doze vitamina D niti nadomjesci fosfata nisu potpuno zadovoljavajući. Liječenje normalnim dozama lijeka Alpha D<sub>3</sub> ublažava moguću miopatiju i povećava zadržavanje kalcija i fosfata. U nekih bolesnika mogu biti potrebni i nadomjesci fosfata.

**g) Osteoporoza u postmenopauzi, osteoporoza povezana s liječenjem glukokortikoidima**

Početna doza za odrasle bolesnike je 1 mikrogram alfacalcidola (4 meke kapsule Alpha D<sub>3</sub> 0,25 mikrograma ili 1 meka kapsula Alpha D<sub>3</sub> 1 mikrogram) dnevno.

Dozu treba smanjivati u skladu s napretkom u liječenju i kako bi se izbjegao porast koncentracija kalcija ili kalcija i fosfata u krvi.

Bolesnici s težim oboljenjima kostiju trebaju i podnose više doze:

1 – 3 mikrograma alfa-kalcidola (4 – 12 mekih kapsula Alpha D<sub>3</sub> 0,25 mikrograma ili 1 – 3 meke kapsule Alpha D<sub>3</sub> 1 mikrogram) dnevno.

Način primjene: kroz usta

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na vitamin D i intoksikacija vitaminom D.  
bolesnici čije su koncentracije kalcija u plazmi više od 2,6 mmol/l, koncentracije kalcija i fosfata više od 3,7 (mmol/l)<sup>2</sup> i s alkalozom odnosno s pH vrijednošću venske krvi višom od 7,44 (mliječno-alkalni sindrom, Burnettov sindrom)
- bolesnike na dijalizi treba pregledati kako bi se isključila mogućnost dotoka kalcija iz tekućine za dijalizu. Rizik je povećan u bolesnika s bubrežnim kamencima ili sarkoidozom u anamnezi.
- preosjetljivost na kikiriki ili soju

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek Alpha D<sub>3</sub> treba primjenjivati s oprezom:

- u bolesnika koji se liječe kardioaktivnim glikozidima ili digitalisom jer hiperkalcemija može dovesti do aritmija u tih bolesnika
- u bolesnika s nefrolitijazom.

Tijekom primjene lijeka Alpha D<sub>3</sub> redovito treba pratiti razine kalcija i fosfata u serumu, a posebno u djece, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika koji primaju visoke doze lijeka. Za održavanje prihvatljivih razina fosfata u serumu u bolesnika s renalnom osteodistrofijom može se primijeniti lijek koji veže fosfate.

Hiperkalcemija se može javiti u bolesnika koji uzimaju lijek Alpha D<sub>3</sub>, a rani simptomi su:

- poliurija
- polidipsija
- slabost, glavobolja, vrtoglavica, konstipacija
- suha usta
- bol u mišićima i kostima
- metalni okus

Hiperkalcemija se može brzo korigirati ako se liječenje prekine dok se ne normalizira razina kalcija u plazmi (za što je potrebno oko tjedan dana). Lijek Alpha D<sub>3</sub> može se početi ponovo primjenjivati u smanjenoj dozi (polovica prethodne doze).

Ovaj lijek sadrži sorbitol. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

Lijek sadrži ulje kikirikija. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte primjenjivati ovaj lijek.(vidjeti dio 4.3).

### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vitamin D i njegovi derivati ne smiju se primjenjivati istovremeno s alfakalcidolom.

Budući da je alfakalcidol iznimno djelotvoran derivat, istovremena primjena mogla bi uzrokovati dodatni učinak i povećati rizik od hiperkalcemije.

Hiperkalcemija može uzrokovati poremećaj srčanog ritma u bolesnika liječenih digitalisom. Stoga u bolesnika koji istovremeno uzimaju digitalis i alfakalcidol treba pažljivo pratiti njihovo stanje.

Bolesnici koji istovremeno uzimaju alfakalcidol i barbiturate ili antikonvulzive koji induciraju enzime trebaju uzimati veće doze alfakalcidola kako bi postigli željeni učinak.

Difenilhidantoin također može inhibirati djelovanje alfakalcidola.

Glukokortikoidi mogu također umanjiti učinak alfakalcidola.

Budući da žučne soli igraju važnu ulogu u apsorpciji alfakalcidola, dugotrajna primjena lijekova koji vežu žučne kiseline (kolestiramin, kolestipol) ili sukralfata i antacida s visokim udjelom aluminija može biti štetna. Stoga se alfakalcidol i antacidi na bazi aluminija ne smiju uzimati istovremeno, već s razmakom od dva sata.

Antacide ili laksative na bazi magnezija treba primjenjivati s oprezom u dijaliziranih bolesnika koji uzimaju alfakalcidol zbog rizika od hipermagnezijemije.

Istovremena primjena estrogenskih hormona u žena u peri- i postmenopauzi pojačava učinak alfakalcidola.

Rizik od hiperkalcemije povećan je uslijed istovremene primjene lijekova koji sadrže kalcij, tiazida i drugih lijekova koji povećavaju koncentracije kalcija u krvi.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Nema dovoljno dokaza za procjenu sigurnosti primjene ovog lijeka tijekom trudnoće. Alfakalcidol se smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo u slučaju striktnih indikacija.

Tijekom trudnoće treba izbjegavati predoziranje vitaminom D jer perzistentna hiperkalcemija može uzrokovati fizičku i mentalnu retardaciju, supravalvularnu stenozu aorte i retinopatiju u novorođenčeta.

##### **Dojenje**

Primjena alfakalcidola tijekom dojenja može povećati koncentracije kalcitriola u majčinom mlijeku. To treba imati na umu ako dijete prima i nadomjeske vitamina D.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Alfakalcidol ne djeluje ili tek neznatno djeluje na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Za prikaz nuspojava prema učestalosti korišteni su sljedeći izrazi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hiperkalcemija, hiperfosfatemija

Heterotopna kalcifikacija (rožnica i krvne žile) zabilježena je vrlo rijetko u bolesnika koji su uzimali alfakalcidol te se pokazalo da je reverzibilna.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu zabilježene štetne reakcije u bolesnika koji su slučajno uzeli jednu prekomjernu dozu (25 – 30 mikrograma alfakalcidola).

Dugotrajnije predoziranje alfakalcidolom može uzrokovati hiperkalcemiju, koja u određenim uvjetima može biti opasna po život.

Klinička slika hiperkalcemije nije karakteristična: slabost, umor, iscrpljenost, glavobolja, probavni simptomi (mučnina, povraćanje, opstipacija ili dijareja, žgaravica), suhoća usta, bol u mišićima, kostima i zglobovima, svrbež ili palpitacije.

Mogu se javiti i poliurija, polidipsija, nikturija i proteinurija ako bubrezi imaju smanjenu mogućnost koncentracije. Uz smanjenje doze ili privremeni prekid primjene alfakalcidola, na raspolaganju su i sljedeće opcije, i to ovisno o težini hiperkalcemije: prehrana bez kalcija ili s niskim udjelom kalcija, hidracija bolesnika, i.v. primjena fiziološke otopine (forsirana diureza), dijaliza; primjena diuretika Henleove petlje, glukokortikoidi i kalcitonin.

U slučaju akutnog predoziranja, lavaža želuca i/ili primjena tekućeg parafina može smanjiti apsorpciju i ubrzati eliminaciju stolicom.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje alfakalcidolom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam; Vitamini; Vitamini A i D, pojedinačni i u kombinaciji; Vitamini D i analozi. ATK oznaka: A11CC03

Alfakalcidol (1-alfa-hidroksikolekalciferol) se vrlo brzo transformira u kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol) u jetri. Kalcitriol se smatra glavnim metabolitom kolekalciferola (vitamina D<sub>3</sub>) u održavanju homeostaze kalcija i fosfata. Glavni mehanizam djelovanja oslanja se na povećanje koncentracija 1,25-dihidroksikolekalciferola u krvotoku, što uzrokuje povećanu apsorpciju kalcija i fosfata u crijevima. Time se poboljšava mineralizacija kostiju, smanjuju razine paratireoidnog hormona i inhibira apsorpcija kostiju.

U pojedinaca s narušenom 1-alfa-hidroksilacijom u bubrezima, primjena alfakalcidola omogućuje dostatno stvaranje kalcitriola i time neutralizira nedostatak vitamina D.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U bolesnika sa zatajenjem bubrega, primjena 1-5 mikrograma 1 $\alpha$ -hidroksivitamina D (1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub>) na dan povećala je apsorpciju kalcija i fosfata u crijevima ovisno o dozi. Taj je učinak primijećen u roku od 3 dana od početka liječenja, odnosno povukao se u roku od 3 dana od prestanka liječenja.

U bolesnika s nutritivskom osteomalacijom, porast apsorpcije kalcija zabilježen je u roku od 6 sati od oralne primjene 1 mikrograma  $1\alpha$ -OHD3 i obično je dosegao vršnu razinu nakon 24 sata.  $1\alpha$ -OHD3 je također povećao razinu anorganskog fosfata u plazmi zbog povećane apsorpcije u crijevima i re-apsorpcije u bubrežnim tubulima. Potonji je učinak rezultat supresije PTH koju uzrokuje  $1\alpha$ -OHD3.

Učinak lijeka na apsorpciju kalcija bio je otprilike dvostruko veći od njegovog učinka na apsorpciju fosfata.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega zabilježene su povišene razine kalcija u serumu u roku od 5 dana od primjene  $1\alpha$ -OHD3 u dozi od 0,5 – 1,0 mikrograma/dan. Kako su razine kalcije u serumu rasle, razine PTH i alkalne fosfataze spuštale su se na norme vrijednosti.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### **a) Akutna toksičnost**

Smatra se da je akutna toksičnost alfakalcidola vrlo niska u odnosu na terapijsku dozu. Kod štakora i miševa koji su dobivali jednostruku oralnu dozu alfakalcidola zabilježene su vrijednosti LD 50 od oko 500 mikrograma/kg tjelesne težine.

#### **b) Kronična toksičnost**

Rezultati ispitivanja kronične toksičnosti analizirani su s obzirom na farmakološko djelovanje alfakalcidola na metabolizam kalcija te je ustanovljeno da uglavnom uključuju hiperkalcemiju i kalcinozu tkiva.

#### **c) Reproktivna toksičnost**

Nisu zabilježeni teratogeni učinci kod štakora i kunića koji su dobivali do 0,9 mikrograma alfakalcidola/kg tjelesne težine dnevno u ispitivanjima embriotoksičnosti. Zastoj intrauterinog rasta zabilježen je kod fetusa kunića pri primjeni doza od 0,3 mikrograma alfakalcidola po kg tjelesne težine dnevno i viših. Ispitivanja plodnosti na štakorima pokazala su nižu stopu trudnoća i manju veličinu podmlatka pri primjeni doza od 0,9 mikrograma alfakalcidola po kg tjelesne težine dnevno. Nema iskustva u primjeni alfakalcidola u trudnica i dojilja te stoga nije poznato prelazi li alfakalcidol u majčino mlijeko. Visoke doze vitamina D u trudnoći povezane su sa sindromom stenoze aorte i idiopatskom hiperkalcemijom u ljudi. Međutim, zabilježeno je i nekoliko slučajeva zdrave djece rođene nakon primjene vrlo visokih doza. Manje količine vitamina D prelaze u majčino mlijeko.

#### **d) Mutagenost**

Alfakalcidol se smatra neškodljivim u pogledu mutagenog djelovanja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Sadržaj kapsule:*  
citratna kiselina  
propilgalat  
D,1-alfatokoferol  
etanol, bezvodni  
ulje kikirikija

*Kapsula, meka:*

želatina  
glicerol (85 postotni)  
sorbitol  
manitol  
sorbitan, bezvodni  
poli (alkoholi, viši)

**Boje:**

Alpha D<sub>3</sub> 0,25 mikrograma meka kapsula:  
željezov oksid, crveni (E172)

Alpha D<sub>3</sub> 1,0 mikrograma meka kapsula:  
željezov oksid, žuti (E172),  
titanijev dioksid (E171)

*Tinta za označavanje (crna):* šelak glazura  
željezov oksid, crni (E172)  
n-butanol  
etanol, denaturirani ili amonijev hidroksid (28 postotni)  
izopropilni alkohol  
propilenglikol

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti:**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 mekih kapsula u blisteru (Al//Al)  
30 mekih kapsula u plastičnom (HDPP) spremniku, s plastičnim (LDPE) zatvaračem.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alpha D3 0,25 mikrograma meke kapsule: HR-H-557593888

Alpha D3 1,0 mikrogram meke kapsule: HR-H-632180558

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 08. siječanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. ožujka 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

02. prosinca 2021.