

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 podwyższenia stężenia wapnia lub fosforanów w surowicy krwi. W uzasadnionych przypadkach celowe jest monitorowanie tych stężeń. Jeśli wyniki badania wskazują na hiperkalcemię, należy odstawić alfakalcydol do chwili powrotu stężenia wapnia do wartości prawidłowych. 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.

Podczas leczenia alfakalcydolem, w zależności od stanu chorego i czynników ryzyka może być celowe okresowe oznaczanie azotu pozabiałkowego surowicy, 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) co 1-3 miesięcy.

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 wysokim stężeniem wapnia w surowicy w przebiegu osteodystrofii nerkowej może wystąpić autonomiczna nadczynność przytarczyc. Pacjenci ci mogą nie reagować na podanie alfakalcydolu, co wymaga zastosowania innych metod leczenia.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alfakalcydol podwyższając stężenie wapnia w surowicy 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.

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

Leki neutralizujące zawierające sole glinu stwarzają niebezpieczeństwo powstania hipomagnezemii.

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 Cięża lub laktacja

Stosowanie podczas ciąży

Alfakalcydol był przez wiele lat stosowany u kobiet ciężarnych, jednak systematycznych badań wpływu na przebieg ciąży i rozwój płodu u człowieka nie wykonano. Nie wykonano również podobnych badań u zwierząt doświadczalnych. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka (płodu) i (lub) przebieg porodu i (lub) rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Alfadiol nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie w okresie laktacji

Stosowanie alfakalcydolu może prowadzić do podwyższonych stężeń aktywnego metabolitu, kalcytriolu, w mleku kobiecym. Ponieważ podwyższone stężenia kalcytriolu mogą wpływać na gospodarkę wapniową ustroju karmionego dziecka, podczas karmienia piersią należy przerwać stosowanie alfakalcydolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma danych, wskazujących by alfakalcydol wpływał niekorzystnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym alfakalcydolu jest hiperkalcemia, a u pacjentów z niewydolnością nerek również hiperfosfatemia. Hiperkalcemia może prowadzić do hiperkalciurii, zwapnień ektopowych oraz uszkodzenia nerek.

Działania niepożądane witaminy D i jej pochodnych są związane w zasadzie z przedawkowaniem produktu leczniczego (patrz pkt 4.9). Opisywano również objawy nadwrażliwości na alfakalcydol.

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu produkt może powodować działanie alergizujące, nadwrażliwość u pacjentów z astmą, kontaktowe uczulenie skóry, podrażnienie spojówek oka, skóry i błon śluzowych także żołądka.

4.9 Przedawkowanie

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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi: alfakalcydol

Kod ATC: A11CC03

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

Alfakalcydol ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego prawie w 100%.

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.

Kalcytriol powstający z alfakalcydolu pojawia się w osoczu krwi już w 25 minut po podaniu leku i jest transportowany w surowicy krwi w postaci związanej z białkiem (DBP). Okres półtrwania kalcytriolu w surowicy 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.

Alfakalcydol jak i kalcytriol są metabolizowane głównie w wątrobie do kilku nieczynnych metabolitów i wydalane 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 karcynogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen
all-*rac*- α -Tokoferylu octan
Olej arachidowy oczyszczony

Skład otoczki:

Żelatyna
Glicerol
Czerwień koszenilowa (E 124)
Etylu parahydroksybenzoesan
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, nie zamrażać. Chronić od światła i wilgoci.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.
100 kapsułek (2 blistry po 50 kapsułek).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

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./17.05.1999 r./07.07.2004 r./23.05.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -11- 04