

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

GRANAL

1 mikrogram mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 1 mikrogram alfakalcidolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna mäkká kapsula obsahuje 98,7 mg arašidového oleja (podzemnicový olej), 1,0 mg bezvodého etanolu a 10 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Mäkké, bledožlté želatínové kapsuly oválneho tvaru, obsahujúce 0,1 g čírej, svetložltej, olejovitej kvapaliny.

Veľkosť je približne 10,4 mm x 5,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

GRANAL je indikovaný pri stavoch, pri ktorých dochádza k narušeniu metabolizmu vápnika v dôsledku zhoršenej 1- $\alpha$  hydroxylácie, napríklad vtedy, keď je znížená funkcia obličiek.

Hlavné indikácie sú:

- renálna osteodystrofia,
- hyperparatyreóza (s ochorením kostí),
- hypoparatyreóza,
- pseudodeficientná (závislá od vitamínu D) rachitída a osteomalácia,
- hypofosfatemická rachitída a osteomalácia rezistentná na vitamín D,
- osteoporóza – zahŕňajúca postmenopauzálnu osteoporózu, senilnú osteoporózu a osteoporózu vyvolanú glukokortikoidmi.

GRANAL je indikovaný pre deti staršie ako 6 rokov, dospievajúcich a dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Počiatočná dávka pre všetky indikácie:**

Dospelí, dospievajúci a deti nad 6 rokov s hmotnosťou $\geq 20$ kg:	0,5 - 1 mikrogram/deň
Dávkovanie u starších osôb:	0,5 mikrogramu/deň
Deti nad 6 rokov a s hmotnosťou menej ako 20 kg:	0,05 mikrogramu/kg/deň

Tento liek nie je určený pre deti do 6 rokov.

Dávka alfakalcidolu sa má následne upraviť podľa biochemickej odpovede, aby sa zabránilo hyperkalciémii. Medzi indikátory odpovede patria plazmatické hladiny vápnika (ideálne korigované o väzbu na proteíny), alkalické fosfatázy, fosfátu, súčinu hladiny fosfátu a vápnika, ako aj röntgenové a histologické vyšetrenia.

Na začiatku sa majú plazmatické hladiny vyhodnocovať v týždenných intervaloch. Denná dávka alfakalcidolu sa môže zvyšovať o prírastky 0,25 - 0,5 mikrogramu. Po stanovení dávky sa majú každé 2 až 4 týždne vykonať vyšetrenia plazmatických hladín vápnika, fosforu a kreatinínu.

Väčšina dospelých reaguje na liečbu pri dávkach 1 až 3 mikrogramy denne. Ak sa biochemickými alebo rádiografickými vyšetreniami potvrdí hojenie kostí (u pacientov s hypoparatyreózou s normálnymi hladinami vápnika v plazme), dávka sa zvyčajne znižuje. Udržiavacie dávky sú všeobecne v rozmedzí od 0,25 do 1 mikrogramu denne. V prípade hyperkalciémie sa má podávanie alfakalcidolu prerušiť, kým sa hladiny vápnika v plazme nevrátia na normálnu hodnotu (približne 1 týždeň). Následne sa liečba začne polovičnou dávkou v porovnaní s poslednou podanou dávkou.

Počiatočná dávka alfakalcidolu je podobná u detí starších ako 6 rokov, dospelých a starších osôb.

GRANAL v sile 0,25 mikrogramu a 0,50 mikrogramu nie je k dispozícii. Na trhu sú dostupné iné lieky s obsahom alfakalcidolu v sile 0,25 mikrogramu a 0,50 mikrogramu.

### **Renálna osteodystrofia**

Pred liečbou a počas liečby alfakalcidolom je potrebné zvážiť podanie látky viažucej fosfát, aby sa zabránilo hyperfosfatémii. Zvlášť dôležité je vykonávanie častých stanovovaní hladiny vápnika v plazme u pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek, pretože dlhodobejšia hyperkalciémia môže zhoršiť pokles renálnych funkcií.

### **Hyperparatyreóza**

U pacientov s primárnou alebo terciárnou hyperparatyreózou, ktorí majú podstúpiť paratyreoidektómiu, nezhoršuje predoperačná liečba alfakalcidolom po dobu 2-3 týždňov predoperačnú hyperkalciémiu. Aby sa znížila pooperačná hypokalciémia, podávanie alfakalcidolu má pokračovať, kým hladiny alkalické fosfatázy v plazme nedosiahnu normálnu úroveň. Počas liečby alfakalcidolom je potrebné pravidelné sledovanie.

### **Hypoparatyreóza**

Závažná hypokalciémia sa rýchlejšie koriguje pomocou vyšších dávok alfakalcidolu (napr. 3-5 mikrogramov) spolu s doplnkami vápnika.

### **Pseudodeficientná (závislá od vitamínu D) rachitída a osteomalácia**

Na liečbu sa odporúča 0,5 až 2,0 mikrogramy alfakalcidolu. Alfakalcidol má byť súčasťou liečby zahŕňajúcej vitamín D, 25(OH) vitamín D a 1 $\alpha$ (OH) vitamín D.

### **Hypofosfatemická rachitída a osteomalácia rezistentná na vitamín D**

Podávanie veľkých dávok materského vitamínu D, ani fosfátových doplnkov nie je v tomto prípade dostatočné. Liečba alfakalcidolom (1 až 3 mikrogramy/deň) rýchlo zmierňuje myopatiu, keď je prítomná, a zvyšuje retenciu vápnika a fosfátu. U niektorých pacientov môže byť potrebné aj podávanie doplnkov s fosfátom.

### **Osteoporóza**

Počiatočná dávka pri liečbe osteoporózy: 0,5 mikrogramu denne. Nemá sa prekročiť odporúčaná udržiavacia dávka 0,5 až 1 mikrogram denne.

V závislosti od biochemickej odpovede sa má počiatočná dávka upraviť tak, aby sa zabránilo hyperkalciémii. Plazmatické hladiny vápnika sa majú spočiatku stanovovať raz za týždeň. Po určení dávky sa môže kalciémia monitorovať raz za 2 až 4 týždne.

Zlá absorpcia vápnika z čriev je všeobecnou charakteristikou osteoporózy, či už k nej dochádza počas menopauzy, v dôsledku senility alebo liečby kortikosteroidmi. Znížená absorpcia vápnika v čreve je spojená s nízkymi hladinami 1,2-dihydroxyvitamínu D3 a je možné ju korigovať nízkymi, najlepšie fyziologickými perorálnymi dávkami alfakalcidolu (0,5 µg denne). Zlepšená absorpcia vápnika je spojená s vyšším obsahom vápnika v moči, ktorého dosiahnutá hladina závisí od dávky alfakalcidolu a od denného príjmu vápnika v potrave. Suplementácia vápnika sa preto odporúča pacientom s osteoporózou len v prípade zjavného nedostatku vápnika v potrave. Pre väčšinu pacientov je lepšie titrovať dávku alfakalcidolu pri dodržaní pravidelného denného príjmu vápnika.

#### **Pacienti s poruchou funkcie pečene**

Skúsenosti s použitím alfakalcidolu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Konverzia alfakalcidolu môže byť ovplyvnená poruchou funkcie pečene, neexistujú však žiadne údaje, ktoré by naznačovali odlišné odporúčania pre dávkovanie.

#### **Pacienti s poruchou funkcie obličiek**

Skúsenosti s použitím alfakalcidolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú obmedzené. Po podaní alfakalcidolu bola u uremických pacientov hlásená o 57 % nižšia rýchlosť metabolického klírensu 1,25(OH)2D3. Neexistujú však žiadne údaje, ktoré by naznačovali odlišné odporúčania pre dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Hyperkalciémia.

Metastatická kalcifikácia.

Precitlivenosť na liečivo, podzemnicový olej (arašidový olej), lecitín (sójový lecitín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Počas liečby alfakalcidolom sa musia pravidelne monitorovať hladiny vápnika a fosfátu v sére a súčin hladiny vápnika, fosfátu a parathormónu (PTH), najmä u detí, u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky.

Alfakalcidol sa má používať s opatrnosťou u:

- pacientov liečených srdcovými glykozidmi napr. digoxínom, pretože hyperkalciémia môže viesť u takýchto pacientov k arytmií,
- pacientov s nefrolitiázou,
- pacientov s kalcifikáciou, hyperkalciúriou, hypermagneziémiou, hyperfosfatémiou,
- pacientov s alkalózou, litiázou, nefrokalcinózou.

U pacientov liečených alfakalcidolom sa môže vyskytnúť hyperkalciémia, ktorej skoré príznaky sú nasledovné:

- polyúria,
- polydipsia,
- slabosť, bolesť hlavy, nauzea, zápcha,
- suchosť v ústach,
- bolesti svalov a kostí,
- kovová chuť.

V prípade hyperkalciémie sa musí liečba alfakalcidolom prerušiť, kým sa koncentrácie vápnika v sére nevrátia na normálnu hodnotu, obvykle asi za 1 týždeň. Liečba sa následne môže znova začať

s polovičnou dávkou v porovnaní s poslednou podanou dávkou.

Hyperkalciémia v spojení s hyperfosfatémiou zvyšuje riziko metastatických kalcifikácií. Pri ochoreniach, pri ktorých sa môže vyskytnúť hyperfosfatémia, napríklad znížená funkcia obličiek, sa majú používať látky viažuce fosfáty.

Pacienti s relatívne vysokými počiatočnými hladinami vápnika v plazme môžu mať autonómnu hyperparatyreózu, ktorá často nereaguje na alfakalcidol. Môžu byť indikované ďalšie terapeutické opatrenia.

Dlhodobá hyperkalciémia môže zhoršiť aterosklerózu, sklerózu srdcovej chlopne alebo nefrolitiázu, preto je potrebné predísť dlhodobej hyperkalciémii u takýchto pacientov, ak sú liečení alfakalcidolom. Pozorovalo sa prechodné alebo dokonca dlhotrvajúce zhoršenie funkcie obličiek. Alfakalcidol sa má používať s opatrnosťou aj u pacientov s kalcifikáciou pľúcneho tkaniva, pretože to môže viesť k ochoreniu srdca.

Alfakalcidol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s granulomatóznymi ochoreniami, ako je sarkoidóza, kedy je zvýšená citlivosť na vitamín D v dôsledku zvýšenej hydroxylačnej aktivity.

#### Podzemnicový olej

GRANAL obsahuje *podzemnicový olej* (arašidový olej) (pozri časť 4.3).

#### Lecitín (sójový lecitín)

GRANAL obsahuje *lecitín* (sójový lecitín) (pozri časť 4.3).

#### Sorbitol

Tento liek obsahuje 10 mg sorbitolu v jednej kapsule.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

#### Etanol

Tento liek obsahuje 1 mg etanolu (alkohol) v jednej kapsule.

Množstvo v jednej kapsule tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

U pacientov užívajúcich lieky s obsahom srdcových glykozidov môže hyperkalciémia vyvolať srdcové arytmie. Riziko hyperkalciémie sa zvyšuje, ak sa súbežne podávajú prípravky s obsahom vápnika alebo tiazidy. Preto, ak sa súbežne s alfakalcidolom podávajú lieky s obsahom srdcových glykozidov alebo tiazidové diuretiká alebo prípravky s obsahom vápnika, majú sa u týchto pacientov monitorovať hladiny vápnika, EKG a hladiny srdcových glykozidov.

Pacienti užívajúci barbituráty alebo antikonvulzíva môžu v dôsledku indukcie pečenej detoxifikačných enzýmov potrebovať na dosiahnutie požadovaného účinku vyššie dávky alfakalcidolu.

Súbežná liečba alfakalcidolu s antiepileptikami môže na dosiahnutie požadovaného účinku vyžadovať podávanie vyšších dávok alfakalcidolu.

Súbežné podávanie cholestyramínu môže interferovať so vstrebávaním alfakalcidolu v čreve.

Používajte s opatrnosťou u pacientov liečených tiazidovými diuretikami, pretože môžu mať zvýšené riziko vzniku hyperkalciémie.

Absorpcia antacid obsahujúcich horčiek môže byť zosilnená alfakalcidolom, čím sa zvyšuje riziko vzniku hypermagneziémie.

Súbežné užívanie iných prípravkov s obsahom vitamínu D a vápnika je možné, pretože účinok závisí od dávky, avšak je potrebná opatrnosť a pacient musí byť dôsledne sledovaný.

Účinok alfakalcidolu je zosilnený súbežným podávaním estrogénových hormónov počas peri- a postmenopauzy.

Lieky s obsahom hliníka: súbežné použitie je možné, ale pacienta je potrebné sledovať a postupovať opatrne.

Orlistat môže spôsobiť zníženie absorpcie alfakalcidolu, čo vedie k zníženiu koncentrácie alfakalcidolu v sére a potenciálne k zníženiu účinnosti. Preto môže byť pri súbežnom podaní potrebná úprava dávky alfakalcidolu.

Danazol môže zvýšiť hyperkalcemické účinky alfakalcidolu, preto môže byť pri súbežnom podaní potrebná úprava dávky alfakalcidolu.

Lieky s obsahom kortikosteroidov, ako je prednizón, môžu zhoršiť metabolizmus vitamínu D a môžu znížiť hladiny vitamínu D.

Súbežné užívanie s liekmi zvyšujúcimi hladiny fosfátov môže viesť k ďalšiemu zvýšeniu hladín fosfátov a tieto je potrebné u pacientov monitorovať.

Sekvestranty žľových kyselín:

Súbežné perorálne podávanie sekvestrantov žľových kyselín, ako je cholestyramín, môže zhoršiť črevnú absorpciu perorálnych liekových foriem alfakalcidolu. Alfakalcidol sa má podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití sekvestrantu žľových kyselín, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko interakcie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Údaje o používaní alfakalcidolu u tehotných žien sú veľmi obmedzené. Pri štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Potenciálne riziká pre ľudí nie sú známe. Pri predpisovaní tehotným ženám je potrebná opatrnosť, pretože hyperkalcémia počas tehotenstva môže spôsobiť vrodené poruchy plodu.

Alfakalcidol sa nesmie používať v tehotenstve, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné.

### Dojčenie

Predpokladá sa, že alfakalcidol sa vylučuje do materského mlieka. Pri vysokých dávkach nemožno u dojčaťa vylúčiť hyperkalcémiu. Z dôvodu nedostupnosti dostatočných údajov sa dojčenie počas liečby alfakalcidolom neodporúča.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku užívania alfakalcidolu na fertilitu u ľudí. Účinky alfakalcidolu na fertilitu boli sledované na zvieratách (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Alfakalcidol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava. Toto treba vziať do úvahy pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Odhad frekvencie nežiaducich účinkov je založený na súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií a spontánneho hlásenia.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú rôzne kožné reakcie, ako je pruritus a vyrážka, hyperkalcémia, gastrointestinálna bolesť/diskomfort a hyperfosfatémia.

Po uvedení alfakalcidolu na trh bolo hlásené zlyhanie obličiek.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (SOC –System Organ Class) a jednotlivé nežiaduce účinky sú uvedené v poradí od najčastejšie hlásených. V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až <1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až <1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až <1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté:	Hyperkalcémia Hyperfosfatémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Menej časté:	Stav zmätenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Menej časté:	Bolesť hlavy
Zriedkavé:	Závrat
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Brušná bolesť a diskomfort
Menej časté:	Hnačka Vracanie Zápcha Nauzea
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Vyrážka* Pruritus *Boli hlásené rôzne typy vyrážok, ako je erytematózna, makulopapulárna a pustulárna.
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Menej časté:	Myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté:	Hyperkalcúria
Menej časté:	Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) Nefrolitiáza/nefrokalcinóza
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté:	Unava/asténia/malátnosť Kalcinóza
<b>Poruchy očí</b>	
Veľmi zriedkavé:	Kalcifikácia rohovky
<b>Cievne poruchy</b>	
Veľmi zriedkavé:	Kalcifikácia ciev

#### Pediatrická populácia

Pozorovaný bezpečnostný profil je podobný v pediatrickej populácii a u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

Hyperkalciémia sa lieči prerušením podávania alfakalcidolu.

Pri závažných prípadoch hyperkalciémie je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Udržiavajte pacienta dobre hydratovaného intravenóznou infúziou fyziologického roztoku (nútená diuréza), sledujte hladiny elektrolytov, vápnika a indikátory funkcie obličiek; vyhodnoťte elektrokardiografické abnormality, najmä u pacientov užívajúcich lieky s obsahom srdcových glykozidov. Podľa potreby treba zvážiť liečbu glukokortikosteroidmi, kľúčovými diuretikami, bisfosfonátmi, kalcitonínom a prípadne hemodialýzu s nízkym obsahom vápnika.

V prípade akútneho predávkovania môže včasný výplach žalúdka a/alebo podanie minerálneho oleja znížiť absorpciu a podporiť vylučovanie stolicou.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vitamíny; Vitamín D a analógy. ATC kód: A11CC03

##### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Alfakalcidol podlieha rýchlej pečenej konverzii na 1,25-dihydroxyvitamín D<sub>3</sub>, metabolit vitamínu D<sub>3</sub>, ktorý pôsobí ako regulátor metabolizmu vápnika a fosfátu. Vzhľadom na túto rýchlu konverziu sú terapeutické prínosy alfa D<sub>3</sub> (alfakalcidolu) prakticky rovnaké ako terapeutické účinky 1,25-dihydroxyvitamínu D<sub>3</sub>. Hlavnými účinkami je zvýšenie hladín 1,25-dihydroxyvitamínu D<sub>3</sub> v obehu, a tým zvýšenie črevnej absorpcie vápnika a fosfátu, podpora mineralizácie kostí, zníženie hladín parathormónu v plazme, ako aj zníženie kostnej resorpcie, čo vedie k úľave od bolesti kostí a svalov.

Zhoršená 1 $\alpha$ -hydroxylácia v obličkách znižuje endogénnu tvorbu 1,25-dihydroxyvitamínu D. To prispieva k narušeniu metabolizmu minerálov, ku ktorému dochádza pri niektorých poruchách, vrátane renálneho ochorenia kostí, hypoparatyreózy a rachitídy závislej od vitamínu D. Tieto poruchy, na ktorých korekciu sú potrebné vysoké dávky pôvodného vitamínu D, budú reagovať na malé dávky alfakalcidolu.

Alfakalcidol zvyšuje sérové hladiny vápnika stimuláciou črevnej absorpcie vápnika, reabsorpcie vápnika z kostí a pravdepodobne aj renálnej reabsorpcie vápnika. Mierne tiež podporuje vstrebávanie fosforu v čreve.

Liečba alfakalcidolom tiež vyrovnáva negatívnu rovnováhu vápnika u pacientov s intestinálnou malabsorpciou vápnika pri postmenopauzálnnej alebo senilnej osteoporóze alebo pri liečbe glukokortikoidmi.

Pozitívnejšia rovnováha vápnika dosiahnutá alfakalcidolom znižuje úbytok kostného tkaniva a výskyt zlomenín.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### Absorpcia

Alfakalcidol sa vstrebáva pasívne a takmer úplne v tenkom čreve.

C<sub>max</sub> po podaní jednorazovej dávky 1,5  $\mu$ g je 45 pg/ml a po podaní 4  $\mu$ g približne 70 pg/ml. Podanie jednej dávky 4  $\mu$ g zdravým dobrovoľníkom viedlo k t<sub>max</sub> medzi 6 a 12 hodinami a po 24 hodinách koncentrácia dosiahla východiskové hodnoty.

Biologická dostupnosť 1,25(OH)2D3 po perorálnom podaní  $1\alpha$ -(OH)D3 bola  $43 \pm 9,2 \%$ .

Štúdia biologickej dostupnosti na 22 dobrovoľníkoch s alfakalcidolom 1  $\mu$ g v porovnaní s referenčným prípravkom.

Tabuľka: Farmakokinetika alfakalcidolu 1  $\mu$ g v porovnaní s referenčným prípravkom.

	Testovaný prípravok*	Referenčný prípravok
Maximálna plazmatická koncentrácia C <sub>max</sub> (pg/mL):	67,492 $\pm$ 21,68	71,901 $\pm$ 20,63
Čas maximálnej plazmatickej koncentrácie t <sub>max</sub> (h):	15,897 $\pm$ 22,76	7,501 $\pm$ 3,38
Plocha pod krivkou koncentrácia-čas AUC (pg.h/ml)	3296,928 $\pm$ 772,38	3247,523 $\pm$ 1047,29

\*Testovaný bol iný prípravok od iného výrobcu.

Hodnoty uvedené ako priemerné a štandardné odchýlky.

#### Distribúcia

Alfakalcidol je vysoko rozpustný v tukoch, ľahko sa viaže na špecifické alfa-globulíny v krvi a rýchlo sa distribuuje do celého tela, kde je asi 50 % hydroxylovaného na aktívny 1,25-dihydroxyvitamín D3 (kalcitriol).

#### Biotransformácia

Alfakalcidol sa v pečeni rýchlo konvertuje na 1,25-dihydroxyvitamín D. Keďže je táto konverzia rýchla, klinické účinky alfakalcidolu a 1,25-dihydroxyvitamínu D sú veľmi podobné.

#### Eliminácia

Biologický polčas alfakalcidolu uvádzaný v literatúre je 3-47 hodín. Klírens u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovom podaní 4  $\mu$ g 1,25(OH)2D3 (IV) je  $23,5 \pm 4,3$  ml/min.

Vitamín D je metabolizovaný na niekoľko neaktívnych metabolitov a vylučuje sa primárne žľou.

#### Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

##### *Porucha funkcie obličiek*

Alfakalcidol podávaný uremickým pacientom viedol k maximálnemu zvýšeniu 1,25(OH)2D3 v plazme o  $147,0 \pm 17$  pg/ml po  $3,5 \pm 0,6$  hodinách a o  $73,0 \pm 12,5$  pg/ml po  $7,6 \pm 1,4$  hodinách po intravenóznom a perorálnom podaní, čo je výrazne viac ako u zdravých dobrovoľníkov. Biologická dostupnosť 1,25(OH)2D3 po intravenóznom podaní alfakalcidolu bola  $42,0 \pm 2,0 \%$  a  $29,7 \pm 3,1 \%$  a po perorálnom podaní alfakalcidolu a nelíšila sa od zdravých dobrovoľníkov.

Medzi zdravými dobrovoľníkmi a uremickými pacientmi došlo k výraznému zníženiu klírnsu 1,25(OH)2D3 (o 57 %). t<sub>1/2</sub> 1,25(OH)2D3 bol  $36,7 \pm 6,7$  po intravenóznom a  $29,2 \pm 5,2$  hodín po perorálnom podaní alfakalcidolu, čo sa významne nelíšilo od zdravých dobrovoľníkov. Čas potrebný na zníženie maximálnej koncentrácie 1,25(OH)2D3 v plazme o 50 % bol  $14,3 \pm 3,5$  hodín a  $32,1 \pm 5,6$  hodín, v uvedenom poradí, výrazne rýchlejšie ako u zdravých dobrovoľníkom.

##### *Porucha funkcie pečene*

Dostupné údaje o použití alfakalcidolu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Konverzia alfakalcidolu mohla byť ovplyvnená poruchou funkcie pečene, ale nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by naznačovali odlišné odporúčania pre dávkovanie.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Chronická toxicita:



Predklinická toxicita alfakalcidolu sa pripisuje známemu účinku vitamínu D kalcitriolu na homeostázu vápnika, ktorý je charakterizovaný hyperkalciémiou, hyperkalciúriou a prípadne kalcifikáciou mäkkého tkaniva.

Genotoxicita:

Alfakalcidol nie je genotoxický.

Reprodukčná toxicita:

V štúdiách vývinu embrya a plodu u potkanov a králikov bola pozorovaná fetálna toxicita (postimplantačná strata, nižšia početnosť vrhu a nižšia hmotnosť mláďat) v dávkach dostatočne vysokých na to, aby spôsobili toxicitu u matiek. Je známe, že vysoké dávky vitamínu D sú u pokusných zvierat teratogénne. V predklinickej štúdii bola toxicita na rodičovských potkanoch evidentná pri dávkach vyšších alebo rovných 0,5 µg/kg telesnej hmotnosti/deň a boli pozorované nežiaduce účinky na párenie, čo viedlo k zníženiu počtov gravidity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly:

kyselina citrónová, bezvodá (E330)

all-*rac-α*-tokoferol (E307)

propylgalát (E310)

etanol, bezvodý

podzemnicový olej, rafinovaný

Obal kapsuly obsahuje:

želatína (E441)

glycerol (E422)

sorbitol, čiastočne dehydratovaný roztok (E420)

čistená voda

triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

lecitín (sójový lecitín)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Balenie s 30 alebo 50 kapsulami: 3 roky.

Balenie s 90 alebo 100 kapsulami: 2 roky.

GRANAL sa má spotrebovať v priebehu 90 dní od otvorenia fľaše.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

GRANAL sa dodáva na trh v:

- bielej nepriehľadnej HDPE fľaši s bielym nepriehľadným HDPE skrutkovacím uzáverom a indukčným tesnením: 30 a 50 kapsúl,
- bielej nepriehľadnej HDPE fľaši s bielym nepriehľadným PP skrutkovacím uzáverom a indukčným tesnením: 90 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CANDE s.r.o.  
E. Belluša 6752/4  
921 01 Piešťany  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0053/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

8/2023