

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Medirazin 1 mikrogram mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 1 mikrogram alfakalcidolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá mäkká kapsula obsahuje 98,7 mg podzemnicového oleja (arašidový olej), 1 mg bezvodého etanolu a 10 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Medirazin 1 mikrogram: Bledožlté mäkké želatínové kapsuly oválneho tvaru, obsahujúce svetložltú číru olejovitú kvapalinu. Veľkosť je približne 10,4 mm x 5,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Medirazin je indikovaný u detí starších ako 6 rokov, dospievajúcich a dospelých.

Medirazin je indikovaný pri nasledujúcich stavoch, kde dochádza k narušeniu metabolizmu vápnika v dôsledku zhoršenej 1- $\alpha$  hydroxylácie 25-hydroxyvitamínu D:

- a) Renálna osteodystrofia a sekundárna hyperparatyreóza v dôsledku poruchy funkcie obličiek
- b) Hypoparatyreóza
- c) Pseudodeficientná (závislá od vitamínu D) rachitída a osteomalácia,
- d) Hypofosfatemická vitamín D-rezistentná rachitída a osteomalácia

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

Dospelí:	0,25-0,50 mikrogramu/deň
Dávkovanie u starších osôb:	0,25-0,50 mikrogramu/deň
Deti staršie ako 6 rokov a s telesnou hmotnosťou nad 20 kg:	0,25-0,50 mikrogramu/deň

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

Na začiatku sa majú plazmatické hladiny merať v týždenných intervaloch. Denná dávka Medirazinu sa môže zvýšiť o prírastky 0,25 - 0,5 mikrogramov. Po stanovení dávky sa majú každé 2 až 4 týždne vykonať

vyšetrenia plazmatických hladín vápnika, fosforu, horčíka a kreatinínu.

Ak sa vyskytnú biochemické alebo rádiografické dôkazy o hojení kostí (a u pacientov s hypoparatyreózou, keď sa dosiahli normálne hladiny vápnika v plazme), dávka sa zvyčajne znižuje. Udržiavacie dávky sú všeobecne v rozmedzí od 0,25 do 1 mikrogramu denne. Ak sa vyskytne hyperkalcémia, podávanie Medirazinu sa má zastaviť, kým sa vápnik v plazme nevráti na normálnu hodnotu (približne 1 týždeň), potom sa má liečba znovu začať s polovicou predchádzajúcej dávky.

Počiatočná dávka Medirazinu je podobná u detí starších ako 6 rokov, dospelých a starších osôb. Ďalšie liekové formy sú dostupné v prípade, že je potrebné podať dávku nižšiu ako 0,25 mikrogramov.

**(a) Renálna osteodystrofia a sekundárna hyperparatyreóza v dôsledku poruchy funkcie obličiek:**

Pred liečbou a počas liečby Medirazinom je potrebné zvážiť užívanie liekov viažucich fosfát, aby sa zabránilo hyperfosfatémii. Je obzvlášť dôležité vykonávať časté merania hladiny vápnika v plazme u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek, pretože dlhotrvajúca hyperkalcémia môže zhoršiť pokles renálnych funkcií.

**(b) Hypoparatyreóza:**

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

**(c) Pseudodeficientná rachitída (závislá od vitamínu D) a osteomalácia:**

Na liečbu sa odporúča 0,5 až 2,0 µg/deň. Alfakalcidol má byť súčasťou liečby zahŕňajúcej vitamín D, 25(OH) vitamín D a 1α(OH) vitamín D.

**(d) Hypofosfatemická vitamín D-rezistentná rachitída a osteomalácia:**

Ani veľké dávky materského vitamínu D, ani fosfátové doplnky nie sú úplne uspokojujúce. Liečba alfakalcidolom (1 až 3 µg /deň) rýchlo zmierňuje myopatiu, ak je prítomná, a zvyšuje retenciu vápnika a fosfátu. U niektorých pacientov môže byť potrebné aj podávanie doplnkov s fosfátom.

*Pediatrická populácia*

Nie je určené pre deti do 6 rokov a ≤20 kg. Malé deti nemusia byť schopné prehltnúť kapsulu a má sa zvážiť alternatívna forma podania, napr. perorálne kvapky.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa nesmie žuť ani drviť.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na účinnú látku, arašidy, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Prejavy toxicity vitamínu D.

Hyperkalcémia, hyperfosfatémia (s výnimkou hypoparatyreózy), hypermagneziémia.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Počas liečby Medirazinom sa majú pravidelne monitorovať hladiny vápnika a fosfátu v sére, najmä u detí, u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky. PTH, alkalická fosfatáza, kreatinín, kalciúria (u pacientov, ktorí nie sú na dialýze) a fosfokalciový produkt sa majú monitorovať, ak je to klinicky indikované.

Vedenie liečby vyžaduje pravidelné monitorovanie (na začiatku každý týždeň) hladín vápnika a fosforu,

aby bolo možné kontrolovať produkt vápnik-fosfát.

Monitorovanie bude častejšie:

- počas obdobia stanovenia prínosného dávkovania;
- a keď účinnosť liečby viedla k zníženiu alkalických fosfatáz alebo k jasnému rádiologickému zlepšeniu: dávky potrebné na liečbu porúch kostí sa potom musia vo všeobecnosti znížiť.

Medirazin sa má používať s opatrnosťou u:

- pacientov liečených kardioaktívnymi glykozidmi alebo digitalisom, pretože hyperkalciémia môže viesť u takýchto pacientov k arytmií (pozri časť 4.5)
- pacientov s nefrolitiázou.

U pacientov liečených Medirazinom sa môže objaviť hyperkalciémia, ktorej skoré príznaky sú nasledovné:

- polyúria,
- kovová chuť,
- anorexia, polydipsia,
- sucho v ústach, nauzea, vracanie, zápcha a hnačka,
- bolesť svalov a kostí,
- slabosť a únava,
- potenie,
- hypertenzia,
- ospalosť, závraty a bolesť hlavy.

V prípade sekundárnej hyperkalciémie po podaní vitamínu D, súbežné užívanie digitalisových glykozidov zvyšuje riziko srdcovej arytmie (pozri časť 4.5).

Vo všetkých prípadoch sa treba vyhnúť nástupu hyperkalciémie, hyperfosfatémie a hyperkalciúrie.

Dlhotrvalá hyperkalciémia môže zhoršiť aterosklerózu, sklerózu srdcových chlopní alebo nefrolitiázu, preto sa pri užívaní Medirazinu treba vyhnúť dlhotrvajúcej hyperkalciémii. Bolo pozorované prechodné alebo dokonca trvalé zhoršenie obličkových funkcií. Alfakalcidol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s kalcifikátmi v pľúcach, pretože to môže viesť k ochoreniu srdca.

Hyperkalciémia v spojení s hyperfosfatémiou zvyšuje riziko metastatických kalcifikácií. Pri ochoreniach, pri ktorých sa môže vyskytnúť hyperfosfatémia, napr. znížená funkcia obličiek, alebo u pacientov s renálnou osteodystrofiou, alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek sa majú používať látky viažuce fosfáty.

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

Pacienti s relatívne vysokými počiatocnými hladinami vápnika v plazme môžu mať autonómnou hyperparatyreózu, ktorá často nereaguje na Medirazin. Môžu byť indikované ďalšie terapeutické opatrenia.

Medirazin obsahuje podzemnicový olej (arašidový olej) a lecitín (sójový lecitín). V prípade alergie na arašidy alebo sóju sa tento liek nesmie užívať. Tento liek obsahuje ako pomocnú látku aj sorbitol. Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg v kapsule.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### **Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú**

Vitamín D alebo jeho analógy vo farmakologických dávkach a vápnik alebo prípravky obsahujúce vápnik sa nemajú podávať súbežne s alfakalcidolom kvôli možnosti aditívnych účinkov a zvýšenému riziku hyperkalciémie.

Antacidá a laxatíva na báze horčíka sa počas liečby alfakalcidolom nemajú používať kvôli zvýšenému riziku hypermagneziémie.

#### **Kombinácie podliehajúce preventívnym opatreniam pri používaní**

U pacientov užívajúcich prípravky s obsahom digitalisu môže hyperkalcémia vyvolať srdcové arytmie. Pacientov užívajúcich digitalis v kombinácii s alfakalcidolom je preto potrebné starostlivo sledovať.

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

Používajte s opatnosťou u pacientov liečených tiazidovými diuretikami, pretože môžu mať zvýšené riziko vzniku hyperkalcémie.

Súbežné perorálne podávanie adsorbentov žľových kyselín, ako je cholestyramín, kolestipol, sukralfát, hydroxid hlinitý a antacid na báze hliníka môže zhoršiť intestinálnu absorpciu perorálnych liekových foriem alfakalcidolu. Medirazin sa má podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití adsorbentu žľových kyselín, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko interakcie.

#### **Kombinácie, ktoré treba brať do úvahy**

Orlistat znižuje vstrebávanie vitamínu D.

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

#### Gravidita

Nie sú dostupné žiadne údaje o používaní alfakalcidolu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziká pre ľudí nie sú známe. Pri predpisovaní tehotným ženám je potrebná opatnosť, pretože hyperkalcémia počas tehotenstva môže spôsobiť vrodené poruchy u potomstva.

Alfakalcidol sa nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

#### Dojčenie

Alfakalcidol sa vylučuje do materského mlieka. Musí sa prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo zdržať sa liečby Medirazinom, pričom sa musí vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa v porovnaní s prínosom liečby pre matku.

Dojčené deti narodené matkám užívajúcim alfakalcidol sa majú starostlivo sledovať kvôli hyperkalcémii.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate pri použití alfakalcidolu.

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

Medirazin nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacient však má byť informovaný, že počas liečby sa môže objaviť závrat a treba to vziať do úvahy pri vedení vozidiel 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 na trh bolo hlásené zlyhanie obličiek.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (SOC) a jednotlivé nežiaduce účinky sú uvedené od najčastejšie hláseného. V rámci každej skupiny frekvencií 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:	Hyperkalciémia 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:	Bolesť brucha 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:	Hyperkalciúria
Menej časté::	Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) Nefrolitiáza/nefrokalcinóza
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste</b>	
Menej časté:	Únava/asténia/malátnosť Kalcinóza

Pediatrická populácia

Pozorovaný bezpečnostný profil je podobný u detí a 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 Medirazinu. Nadmerný príjem vitamínu D môže viesť k rozvoju hyperkalciémie. Príznaky predávkovania môžu byť: únava, nevoľnosť, vracanie, polyúria a bolesť hlavy. Ak sa objaví mierna hyperkalciémia, možno ju rýchlo upraviť jednoduchým ukončením liečby, normalizácia kalcémie trvá asi týždeň.

Pri závažných prípadoch hyperkalciémie musí byť pacient hospitalizovaný na jednotke intenzívnej starostlivosti. Je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Udržiavajte pacienta dobre hydratovaného i. v. infúziou fyziologického roztoku (nútená diuréza), merajte hladiny elektrolytov, vápnika a vyšetrite funkciu obličiek;

vyhodnoťte elektrokardiografické abnormality, najmä u pacientov užívajúcich digitalisové prípravky. Konkrétnejšie sa má zväžiť liečba glukokortikoidmi, slučkovými diuretikami, bisfosfonátmi, kalcitonínom a prípadne hemodialýza s nízkym obsahom vápnika.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Alfakalcidol podlieha rýchlej pečňovej 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 obehú, 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 tvorbu endogénneho 1,25-dihydroxyvitamínu D. V obličkách alfakalcidol stimuluje tubulárnu reabsorpciu vápnika a fosforu. To prispieva k narušeniu metabolizmu minerálov, ktoré sa vyskytuje pri niekoľkých poruchách, vrátane kostnej choroby pri chronickom zlyhaní obličiek, hypoparatyreózy a rachitídy závislej od vitamínu D. Tieto poruchy, na ktorých korekciu sa vyžadujú vysoké dávky materského vitamínu D, budú reagovať na malé dávky Medirazinu.

#### Farmakodynamické účinky

Oneskorenie odpovede a vysoké dávkovanie potrebné pri liečbe týchto porúch pôvodným vitamínom D sťažujú úpravu dávkovania. To môže mať za následok nepredvídateľnú hyperkalciémiu, ktorej zvrátenie môže trvať týždne alebo mesiace. Hlavnou výhodou Medirazinu je rýchlejší nástup odpovede, čo umožňuje presnejšiu titráciu dávkovania. Ak sa vyskytne neúmyselná hyperkalciémia, môže sa zvrátiť do niekoľkých dní od ukončenia liečby.

U pacientov s renálnym zlyhaním dávka 1 – 5 mikrogramov/deň 1 $\alpha$ -hydroxyvitamínu D (1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub>) zvýšila črevnú absorpciu vápnika a fosforu v závislosti od dávky. Tento účinok bol pozorovaný do 3 dní od začiatku podávania lieku a naopak vymizol do 3 dní od prerušenia jeho podávania.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek preukázali zvýšené hladiny vápnika v sére do 5 dní od podania 1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub> v dávke 0,5 – 1 mikrogram/deň. Pri zvyšovaní sérového vápnika klesali hladiny PTH a alkalickej fosfatázy k normálu.

Farmakodynamické vlastnosti alfakalcidolu sú podobné vlastnostiam calcitriolu, pričom alfakalcidol je prekursor v syntéze calcitriolu. Calcitriol teda podporuje zadržiavanie vápnika, fosforu a horčíka v tele, čo spôsobuje zvýšenie týchto iónov v plazme. Toto zvýšenie je o to dôležitejšie, že funkcia obličiek je znížená, pretože všetky tieto ióny sú filtrované ako prvé, aby sa vylúčili močom.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Alfakalcidol sa vstrebáva pasívne a takmer úplne v tenkom čreve. 1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub> tiež spôsobuje zvýšenie plazmatickej hladiny anorganického fosforu v dôsledku zvýšenej absorpcie v čreve a reabsorpcie v renálnych tubuloch. Tento posledný účinok je výsledkom supresie PTH pomocou 1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub>. Účinok lieku na vápnik bol približne dvojnásobný ako jeho účinok na absorpciu fosforu.

#### Biotransformácia

Alfakalcidol sa v pečeni rýchlo konvertuje na 1,25-dihydroxyvitamín D. Ide o metabolit vitamínu D, ktorý pôsobí ako regulátor metabolizmu vápnika a fosfátu. Keďže táto konverzia je rýchla, klinické účinky Medirazinu a 1,25-dihydroxyvitamínu D sú veľmi podobné.

### Eliminácia

Biologický polčas alfakalcidolu je približne 4 hodiny. Farmakologický účinok je 3-5 dní.

## **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:*

Žiadne špecifické účinky alfakalcidolu na plodnosť alebo správanie potomstva neboli pozorované u potkanov a králikov. Pokiaľ ide o embryofetálny vývoj, pozorovala sa fetálna toxicita (postimplantačná strata, nižšia početnosť vrhu a nižšia hmotnosť mláďat) v dávkach dostatočne vysokých na to, aby spôsobili toxicitu u matiek. Vysoké dávky vitamínu D sú známe ako teratogénne u pokusných zvierat.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Náplň kapsuly obsahuje:

bezvodá kyselina citrónová (E330)

all-rac- $\alpha$ -tokoferol (E307)

propyl-galát (E310)

bezvodý etanol

rafinovaný podzemnicový olej

Obal kapsuly obsahuje:

želatína (E441)

glycerol (E422)

čiastočne dehydrovaný roztok sorbitolu (E420)

triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom

lecitín (sójový lecitín)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

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

Biela nepriehľadná HDPE fľaša s bielym nepriehľadným HDPE skrutkovacím uzáverom a vnútorným tesnením: 30 a 50 kapsúl

Biela nepriehľadná HDPE fľaša s bielym nepriehľadným PP skrutkovacím uzáverom a vnútorným

tesnením: 90 a 100 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0030/23-S

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

Dátum prvej registrácie: 10. marca 2023

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023