

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. Име на лекарствения продукт

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1 µg / АЛФА Д<sub>3</sub> 1 µg  
ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0.5 µg / АЛФА Д<sub>3</sub> 0.5 µg  
ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0.25 µg / АЛФА Д<sub>3</sub> 0.25 µg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15921-3	29.12.06
209/19.12.2006	<i>M. Dimitrova</i>

## 2. Количествен и качествен и състав

Една мека капсула ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1 µg съдържа 1 µg alfacalcidol.  
Една мека капсула ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,5 µg съдържа 0,5 µg alfacalcidol.  
Една мека капсула ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg съдържа 0,25 µg alfacalcidol.

За помощни вещества виж т. 6.1.

## 3. Лекарствена форма

Меки капсули.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1 µg: Овални, светло жълти, меки желатинови капсули с надпис "1" от едната страна с черно мастило, съдържащи светло жълта маслена течност.  
ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,5 µg: Овални, светло розови, меки желатинови капсули с надпис "0,5" от едната страна с черно мастило, съдържащи светло жълта маслена течност.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg: Овални, кафяво-червени, меки желатинови капсули, с надпис "0,25" от едната страна с черно мастило, съдържащи светло жълта маслена течност.

## 4. Клинични данни

### 4.1. Терапевтични показания

- Остеопороза след менопауза;
- Остеопороза, свързана с глюкокортикоидно лечение;
- Размекване на костите при възрастни (остеомалация) вследствие на неадекватна абсорбция, напр. при малабсорбция и синдром след резекция на стомаха.

Наблюдавано е значително намаляване на броя на паданията при пациенти в напреднала възраст след прием на ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup>.

При пациенти с хипопаратироидизъм или хипофосфатемичен (витамин Д резистентен) рахит/остеомалация е показана допълнителна терапия с ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup>, ако плазменото ниво на калций е под 2.2 mmol/l.



Състояния, при които процесът на 1- $\alpha$  хидроксилиране в бъбреците е нарушен повлияват метаболизма на витамин Д, такива като бъбречна остеодистрофия с намалена калциева абсорбция и плазмени нива на калций под 2,2 mmol/l (под 8,8 mg/100 ml), които може да настъпят като следствие на понижена бъбречна функция с или без диализно лечение и в ранните стадии след бъбречна трансплантация.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт се отпуска само по лекарско предписание.

Ако друго не е предписано, началната доза за възрастни и деца с тегло над 20 kg е 1  $\mu$ g alfacalcidol дневно (4 меки капсули ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> от 0,25  $\mu$ g, 2 меки капсули ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> от 0,5  $\mu$ g или 1 мека капсула ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> от 1  $\mu$ g).

Дневната доза за деца с телесно тегло под 20 kg е 0,05  $\mu$ g alfacalcidol/kg телесно тегло. Тъй като лечението е продължително, дозата следва да бъде намалена съответно с подобряване състоянието на пациента и за да се избегне покачване нивото на калций в кръвта или повишено ниво на калциево-фосфатни продукти. Пациенти, при които костното увреждане е по-тежко се нуждаят съответно от по-високи дози: 1 – 3  $\mu$ g alfacalcidol дневно (4–12 меки капсули ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> от 0,25  $\mu$ g 2-6 меки капсули ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> от 0,5  $\mu$ g или 1–3 меки капсули ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> от 1  $\mu$ g).

Дозата на ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> трябва да бъде по-ниска при пациенти с хипопаратироидизъм (значително намалена функция на паратироидните жлези), когато нивото на калций в кръвта е нормално (2,2 – 2,6 mmol/l; 8.8 – 10.4 mg/100 ml) или когато се наблюдава ниво на калциево-фосфатни продукти от 3,5 – 3,7 (mmol/l)<sup>2</sup>.

#### Начин на приложение и продължителност на лечение

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25  $\mu$ g: дневната доза (0,5  $\mu$ g или 1  $\mu$ g) се разделя на два приема – сутрин и вечер по ½ доза.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1  $\mu$ g: пациенти, приемащи доза от 1  $\mu$ g alfacalcidol трябва да вземат 1 мека капсула вечер.

Пациенти, приемащи доза до 3  $\mu$ g alfacalcidol дневно трябва да вземат 1 мека капсула сутрин и 1 – 2 меки капсули вечер.

Капсулите се поглъщат цели с по-голямо количество течност.

Лекарят преценява продължителността на лечението за всеки пациент поотделно.

#### 4.3. Противопоказания

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25  $\mu$ g/ 0,5  $\mu$ g/ 1 $\mu$ g е противопоказан при:



- пациенти с доказана чувствителност (алергия) към alfacalcidol или някое от помощните вещества, фъстъци, соя;
- пациенти с доказана чувствителност към витамин D и прояви на интоксикация с витамин D;
- пациенти с плазмени нива на калций над 2,6 mmol/l, ниво на калциево-фосфатни продукти над 3,7 (mmol /l)<sup>2</sup> и алкалоза с pH на венозната кръв над 7.44 (млечно-алкален синдром, синдром на Burnett`s);
- пациенти с хиперкалцемиа или хипермагнезиемиа;

При пациентите на диализа трябва да се предвиди евентуална възможност от наличие на калций в диализния разтвор.

Съществува повишен риск при пациенти с анамнеза за камъни в бъбреците или при пациенти със саркоидоза.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

В редки случаи фъстъченото масло може да провокира тежки алергични реакции.

Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (рядко срещано състояние) не трябва да приемат ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup>.

#### 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Витамин D и неговите производни не трябва да се прилагат едновременно с alfacalcidol. Тъй като alfacalcidol е високо ефективно производно, при едновременно приложение има вероятност да предизвика допълнителен ефект и да повиши риска от хиперкалцемиа.

Хиперкалцемията може да провокира нарушения в сърдечния ритъм при пациенти, подложени на лечение с дигиталисови лекарствени продукти.

Пациенти, приемащи едновременно дигиталисови продукти и ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> трябва да бъдат стриктно контролирани.

Пациенти, приемащи ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> и барбитурати или ензим-индуциращи антиконвулсивни лекарствени продукти се нуждаят от по-високи дози ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> за постигане на желаните ефекти.

Дифенилхидантоин може да потисне действието на alfacalcidol.

Глюкокортикоидните лекарствени продукти може да потиснат действието на alfacalcidol.

Тъй като жлъчният сок играе важна роля в абсорбцията на alfacalcidol, продължително лечение с лекарства, свързващи жлъчните киселини (cholestiramine, Colestipol) или сукралфат и антиацидни продукти с високо съдържание на алуминий може да бъде силно увреждащо.

По тази причина ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> и алуминий-основни антиацидни продукти не трябва да бъдат приемани едновременно, а на интервали от 2 часа.



Поради повишен риск от хипермагнеземия, едновременната употреба на магнезий-основни антиацидни продукти или лаксативни продукти с ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> трябва да бъде внимателно преценена при пациенти подложени на диализно лечение.

Ефектът на alfacalcidol се повишава при едновременно лечение с естрогенни хормонални продукти при жени в перименопауза и постменопауза.

Рискът от хиперкалцемию се увеличава при едновременно лечение с калций-основни продукти, тиазиди или други лекарствени продукти, които повишават нивото на калций в кръвта.

#### 4.6. Бременост и кърмене

Независимо, че няма данни за увреждания на фетуса или новороденото, употребата на ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> по време на бременност и кърмене трябва да става само под стриктен контрол.

Трябва да се избягва предозизиране с производни на витамин Д продукти през време на бременността, тъй като повтаряща се хиперкалцемию може да причини суправалвуларна стеноза на аортата и ретинопатия, психическо и умствено забавяне в развитието на новороденото.

Лечението с ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> по време на бременност и кърмене може да повиши нивото на калцитриол в кърмата. Този факт следва да се вземе предвид, ако кърмачето ще приема храни допълнително обогатени с витамин Д.

#### 4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1µg няма или оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честота на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти на лечение с ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1µg:

*Много често* ≥ 1/10

*Често* ≥ 1/100 < 1/10

*Нечесто* ≥ 1/1 000, < 1/100

*Редки* ≥ 1/10 000, < 1/1 000

*Много редки* < 1/10 000, включително и изолирани случаи

Съобщава се за случаи на кожни алергични реакции и анафилактичен шок, който е бил провокиран от консумацията на съставно масло, едно от помощните вещества в състава на ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1µg.



Може да се наблюдава повишаване нивото на калций в кръвта, ако дозата не е съобразена спрямо нуждите на пациента. Нивото на калций достига нормално допустимите стойности при намаляване на дозата или при временно преустановяване приема на лекарствения продукт. Симптомите при възможно покачване нивото на калций в кръвта са умора, стомашно-чревни неразположения, жажда и сърбеж.

Много рядко се наблюдава атипично калцифициране (роговица и кръвоносни съдове) при пациенти, приемащи *alfacalcidol*. Този процес е обратим.

Досега натрупаният опит показва, че се наблюдава много рядко, леко, временно покачване на нивото на фосфат в кръвта при пациенти на лечение с *alfacalcidol*. Инхибитори на фосфатната абсорбция (алуминиеви производни) могат да се прилагат за отчитане на всяко повишаване нивото на фосфата.

Много е важно редовно да се контролира нивото на калций и фосфат в кръвта и да се извършва газов анализ на кръвта при пациенти, приемащи *ALPHA D<sub>3</sub>*<sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1 µg. Тези изследвания трябва да се провеждат на интервали от 1 седмица до 1 месец. В началото на лечението е необходимо да се провеждат по-чести изследвания.

В редки случаи фъстъченото масло може да провокира тежки алергични реакции.

#### 4.9. Предозиране

Не се наблюдават увреждания при пациенти взели случайно еднократна доза (25 – 30 µg) *alfacalcidol*.

Продължително предозиране с *ALPHA D<sub>3</sub>*<sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1 µg може да причини хиперкалциемия, която в определени състояния е възможно да бъде и животозастрашаваща.

Клиничната картина на хиперкалциемията е нехарактерна: слабост, умора, изтощение, главоболие, стомашно-чревни неразположения (гадене, повръщане, запек или разстройство, пареща болка в гръдната област), сухота в устата, болка в мускулите, костите и ставите, сърбеж или палпитации.

Наблюдава се полиурия, полидипсия, нуктурия и протеинурия при нарушена бъбречна функция.

При редуциране на дозата или при временно преустановяване употребата на *ALPHA D<sub>3</sub>*<sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1 µg и в зависимост от тежестта на хиперкалциемията могат да бъдат предприети някои от следните мерки: режим с нисък прием на калций или без калций; хидратиране на пациента; диализа; бримкови диуретици, глюкокортикоиди и калцитонин.

При тежко предозиране на лекарствения продукт е необходимо да се направи промивка на стомаха в ранния стадий и/или прилагането на течен парафин може да понижи абсорбцията и да ускори елеминирането с фекалийте.

Няма специфичен антидот.



## 5. Фармакологични свойства

### 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Витамин Д и аналози (активни метаболити на витамин Д)

**ATC code:** A11CC03

Alfacalcidol (1-alpha-hydroxycholecalciferol) много бързо се трансформира в calcitriol (1,25 – dihydroxycholecalciferol) в черния дроб. Calcitriol е основен метаболит на cholecalciferol (витамин Д3) в поддържане на калциевата и фосфатната хомеостаза. Основният механизъм на действие се основава на повишаване нивото на 1,25 – dihydroxycholecalciferol в кръвната циркулация, което води до увеличена абсорбция на калций и фосфат в червата. Този процес регулира костната минерализация, понижава нивото на parathormone и инхибира костната абсорбция.

При пациенти, при които е нарушен процеса на 1-alpha-хидроксилиране в бъбреците, приложението на alfacalcidol позволява образуване на достатъчно количество calcitriol и по този начин компенсира недостига на витамин Д.

### 5.2. Фармакокинетични качества

Afacalcidol е активната съставка на ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg/ 0,5 µg/ 1 µg, който е бил открит при експерименти с животни и хора със субстанция, белязана с радиоактивен изотоп. Образува се от прекурсора 1-alpha-25-dihydroxycholecalciferol.

DE LUCA демонстрира бързо чернодробно 25-хидроксилиране при пациенти с бъбречна недостатъчност

31190000.0000

Seite 5 von 8

DE LUCA demonstrated rapid hepatic 25-hydroxylation in a patient with renal failure.

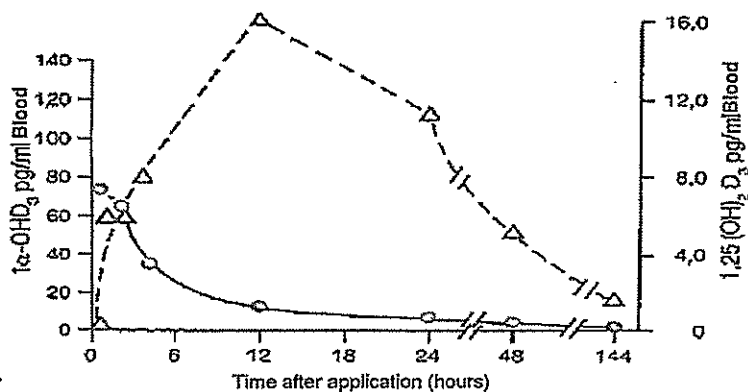


Figure 1: The disappearance of 1-alpha-OH-[6-<sup>3</sup>H]-D<sub>3</sub> (—) and the rapid formation of 1,25-(OH)<sub>2</sub>[6-<sup>3</sup>H] D<sub>3</sub> (---) in a patient with renal failure. De Luca, H.: Clin. Endocrinol. 7, Suppl., 1977.

Фиг. 1



1- $\alpha$ -OH-[6- $^3$ H]-D $_3$  (—) изчезва и следва бързо образуване на 1,25-(OH) $_2$ -[6- $^3$ H]-D $_3$  (- - -) при пациенти с бъбречно увреждане

### Бионаличност

Резултати от тест за бионаличност проведен през 1990 г. върху 16 пациенти, приемащи ALPHA D $_3$ <sup>®</sup> 1  $\mu$ g и референтна субстанция

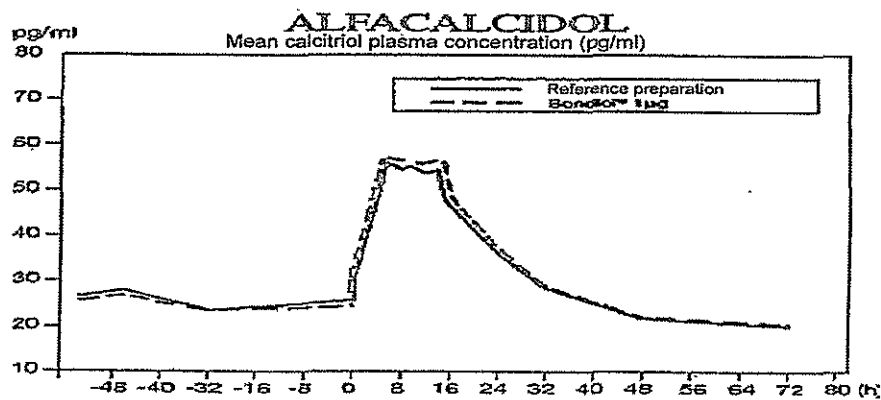
	Изследване с ALPHA D $_3$ <sup>®</sup>	Изследване с референтна субстанция
Максимална плазмена концентрация (C $_{max}$ )	61.6 $\pm$ 13.6 pg/ml	60.5 $\pm$ 9.9 pg/ml
Време за достигане на максимална плазмена концентрация (t $_{max}$ )	8 часа (6 – 16 часа)	8 часа (4 – 12 часа)
Област от кривата концентрация-време (AUC) (72 часа)	2,271.45 $\pm$ 450.64 pg x h/ml	2,206.20 $\pm$ 261.50 pg h/ml

Стойностите са представени като средно (median at t $_{max}$ ) и стандартно отклонение (spread at t $_{max}$ )

### Фигура 2

Средни плазмени стойности на calcitriol и референтна субстанция на диаграмата концентрация – време (n = 16)





In a randomised, double-blind crossover bioequivalence study 16 subjects were given a single oral dose of 4 x Bondiol<sup>®</sup> 1 µg or 4 x 1 µg of the reference preparation.

В рандомизирано двойно-сляпо кръстосано проучване за бионаличност на 16 пациенти беше дадена еднократна перорална доза на ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1 µg x 4 или референтна субстанция от 1 µg x 4.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност

Острата токсичност на alfacalcidol да бъде много ниска в сравнение с терапевтичната доза. Установено е, че плъхове и мишки, на които е дадена еднократна перорална доза alfacalcidol показват нива на LD<sub>50</sub> около 500 µg alfacalcidol /kg телесно тегло.

#### Хронична токсичност

Резултатите от изпитванията за хронична токсичност бяха изчислени в светлината на фармакологичните ефекти на alfacalcidol върху калциевия метаболизъм, и беше установено, че се проявяват главно като хиперкалциемия и тъканна калциноза.

#### Репродуктивна токсичност

В изследванията за ембриотоксичност при плъхове и зайци, получили до 0,9 µg alfacalcidol/kg телесно тегло дневно не бяха наблюдавани тератогенни ефекти. Забавяне във вътреутробното развитие на фетуса беше наблюдавано при зайци, получили дози от 0,3 µg alfacalcidol/kg телесно тегло дневно, както и при по-високи дози. Изследванията върху фертилитета при плъхове показват по-ниска честота на бременности и по-малък зародиш при доза от 0,9 µg alfacalcidol/kg телесно тегло дневно.

Няма опит в прилагане на alfacalcidol при бременни жени и кърмачки. Не е известно дали alfacalcidol се секретира в млякото. Използването на високи дози витамин Д при хора по време на бременност се свързва със синдром на аортна





стеноза и идиопатична хиперкалцемия. Но, има няколко съобщения за нормално развити новородени, родени след прием на много високи дози. Малко количество от витамин Д преминава в млякото.

### **Мутагенен потенциал**

При прилагане на ALPHA D3 не са доказани мутагенни ефекти.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Citric acid, anhydrous  
Propyl Gallate  
Vitamin E (dl- $\alpha$ -Tocopherol)  
Ethanol, Dehydrated  
Arachis oil, refined

#### Обвивка на капсулата ALPHA D3 1 $\mu$ g

Gelatin, Glycerol 85%, Anidrisorb 85/70, Yellow Iron Oxide (E172), Titanium dioxide E171, Мастило Black A10379

#### Обвивка на капсулата ALPHA D3 0.5 $\mu$ g

Gelatin, Glycerol 85%, Anidrisorb 85/70, Red Iron Oxide (E172), Titanium dioxide E171, Мастило Black A10379

#### Обвивка на капсулата ALPHA D3 0.25 $\mu$ g

Gelatin, Glycerol 85%, Anidrisorb 85/70, Red Iron Oxide (E172), Мастило Black A10379

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25  $\mu$ g: 2 години.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,5  $\mu$ g: 3 години.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1  $\mu$ g: 2 години.

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да съхранява при температура под 25°C.



Да се съхранява в оригиналната опаковка.  
Да се съхранява в плътно затворена опаковка.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Полиетиленова банка с полипропиленова капачка.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,25 µg: Опаковки x 30, x 50, x 100 броя меки капсули.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 0,5 µg: Опаковки x 30, x 50, x 100 броя меки капсули.

ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup> 1 µg: Опаковки x 30, x 50, x 100 броя меки капсули.

#### **6.6. Специални инструкции за употреба**

Няма специални изисквания.

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.  
5 Basel Str.  
IL - 4931 Petach Tikva  
Israel

#### **8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

#### **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението за употреба)**

#### **10. Дата на последна редакция на текста**

Януари 2005

