

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje 255 mikrogramů kalcifediolu (ve formě 266 mikrogramů monohydrátu kalcifediolu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka obsahuje 5 mg ethanolu, 22 mg sorbitolu (E420) a 1 mg oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Oranžová, oválná měkká želatinová tobolka, 15 mm na 9 mm, obsahující čirou nízkoviskózní tekutinu bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.

Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.

Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba deficiencie vitamínu D a prevence deficiencie vitamínu D u pacientů s identifikovanými riziky: jedna tobolka jednou měsíčně.

Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy: jedna tobolka jednou měsíčně.

Po analytickém ověření rozsahu deficitu mohou být u některých pacientů nutné vyšší dávky. V těchto případech maximální podaná dávka nemá překročit jednu tobolku týdně. Jakmile jsou plazmatické hladiny 25(OH)D stabilizovány v požadovaném rozmezí, léčba má být přerušena nebo snížena frekvence podávání.

Uperold nemá být podáván denně.

Dávku, frekvenci a délku léčby určí předepisující lékař s přihlédnutím k plazmatickým hladinám 25(OH)D, typu a stavu pacienta a dalším komorbiditám, jako je obezita, malabsorpční syndrom, léčba kortikosteroidy. Uperold se doporučuje tam, kde je preferováno podávání v delších časových odstupech.

Sérová koncentrace 25(OH)D má být monitorována po zahájení léčby, obvykle po 3-4 měsících.

Síla tohoto léčivého přípravku je někdy vyjádřena v mezinárodních jednotkách. Tyto jednotky nejsou zaměnitelné s jednotkami používanými k vyjádření účinnosti přípravků obsahujících cholekalciferol (vitamin D) (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Uperold u pacientů s chronickým onemocněním ledvin má být doplněno pravidelným monitorováním sérového vápníku a fosforu a prevencí hyperkalcemie (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Mezi staršími pacienty a mladšími dospělými nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Uperold u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalciurie
- Kalciová litiáza
- Hypervitaminóza D

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalcemie a hyperfosfatemie

K dosažení adekvátní klinické odpovědi na perorální podání kalcifediolu je rovněž nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. Pokles hladiny alkalické fosfatázy v séru normálně předchází nástupu hyperkalcemie. Jakmile jsou parametry stabilizovány a pacient je na udržovací léčbě, výše uvedené parametry se mají stanovovat pravidelně, zejména stanovení sérové hladiny 25(OH)D a vápníku.

Porucha funkce ledvin:

Přípravek má být podáván s opatrností. Použití tohoto přípravku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin má být doprovázeno pravidelným monitorováním sérového vápníku a fosforu a prevencí

hyperkalcemie. Přeměna na kalcitriol probíhá v ledvinách; v případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) může dojít k velmi významnému snížení farmakologických účinků.

Srdeční selhání:

Je zapotřebí zvláštní opatrnosti. Hladina sérového vápníku pacienta má být neustále monitorována, zvláště u pacientů na digitalisové terapii, protože může nastat hyperkalcemie a objevit se arytmie. Na začátku léčby se doporučuje stanovení dvakrát týdně.

Hypoparatyreóza:

1-alfa-hydroxyláza je aktivována parathormonem. V důsledku toho se může v případě insuficience příštítných tělísek aktivita kalcifediolu snížit.

Ledvinové kameny:

Má být monitorována kalcemie, protože vitamin D zvyšuje absorpci vápníku a může situaci zhoršit. U těchto pacientů mají být doplňky vitaminu D podávány pouze v případě, že přínosy převažují nad riziky.

Prodloužená imobilizace

U pacientů s prodlouženou imobilizací může být nutné snížit dávku, aby se předešlo hyperkalcemii.

Sarkoidóza, tuberkulóza nebo jiná granulomatózní onemocnění:

Podávat opatrně, protože tyto stavy vedou k vyšší citlivosti na účinek vitaminu D a také ke zvýšení rizika nežádoucích účinků při dávkách nižších, než je doporučená dávka. U těchto pacientů je nutné monitorovat koncentrace vápníku v séru a moči.

Laboratorní testy:

Interference s laboratorními testy: kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu (Zlatkis-Zak metoda), což vede k falešnému zvýšení hladiny cholesterolu v séru.

Upozornění k pomocným látkám

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg alkoholu (ethanolu) v jedné měkké tobolce. Množství alkoholu v jedné tobolce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje 22 mg sorbitolu v jedné měkké tobolce.

Tento léčivý přípravek obsahuje oranžovou žlut' (E110), která může způsobit alergické reakce.

Mezinárodní jednotky (IU) nemají být používány pro stanovení dávky kalcifediolu, protože to může vést k předávkování. Místo toho je třeba dodržovat doporučení pro dávkování v bodě 4.2.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- **Fenytoin, fenobarbital, primidon** a další induktory enzymů: induktory enzymů mohou snižovat plazmatické koncentrace kalcifediolu a inhibovat jeho účinky indukci jeho jaterního metabolismu. Z tohoto důvodu se obecně doporučuje monitorovat plazmatické hladiny 25-OH-D při podávání kalcifediolu s antiepileptiky, která jsou induktory CYP3A4, aby mohla být zvažena suplementace.
- **Srdeční glykosidy:** kalcifediol může způsobit hyperkalcemii, která může naopak potencovat inotropní účinky digoxinu a jeho toxicitu a způsobit srdeční arytmie.

- Léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je **kolestyramin**, **kolestipol** nebo **orlistat**, což může vést ke snížení účinků. Doporučuje se odstup mezi podáním těchto léků a doplňků vitaminu D alespoň 2 hodiny.
- **Parafin a minerální olej**: vzhledem k rozpustnosti kalcifediolu v tucích se může přípravek rozpouštět v parafinu a může se snížit jeho střevní absorpce. Doporučuje se užívání jiných typů laxativ nebo alespoň odstup mezi podáním.
- **Thiazidová diuretika**: současné podávání thiazidového diuretika (hydrochlorothiazidu) s doplňky vitaminu D u pacientů s hypoparatyreózou může vést k hyperkalcemii, která může být dočasná nebo může vyžadovat přerušení léčby analogem vitaminu D.
- Některá antibiotika, jako je **penicilin**, **neomycin** a **chloramfenikol**, mohou zvýšit vstřebávání vápníku.
- **Látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčíku**: vzhledem k tomu, že vitamin D má vliv na transport fosfátů ve střevě, ledvinách a kostech, může se objevit hypermagnesemie. Dávkování látek, které se vážou na fosfát, má být upraveno podle koncentrací fosfátů v séru.
- **Verapamil**: některé studie ukazují potenciální inhibici antianginózního účinku v důsledku antagonismu jejich účinků.
- **Vitamin D**: je třeba se vyhnout současnému podávání jakéhokoli analogu vitaminu D, protože kvůli aditivním účinkům může nastat hyperkalcemie.
- **Doplňky vápníku**: je třeba se vyhnout nekontrolovanému příjmu dalších přípravků obsahujících vápník.
- **Kortikosteroidy**: působí proti účinkům analogů vitaminu D, jako je kalcifediol.

Interakce s jídlem a nápoji

Je třeba vzít v úvahu potraviny suplementované vitaminem D, protože může nastat aditivní efekt.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nebyly provedeny žádné kontrolované studie s kalcifediolem u těhotných žen.

Studie provedené na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Tento léčivý přípravek se během těhotenství nemá užívat.

Kojení

Kalcifediol se vylučuje do mateřského mléka.

Riziko u novorozenců/kojenců nelze vyloučit. Požití vysokých dávek kalcifediolu matkou může vyvolat vysoké hladiny kalcitriolu v mléce a způsobit hyperkalcemii u kojenců.

Tento léčivý přípravek se v období kojení nemá užívat.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o účinku kalcifediolu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kalcifediol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); Velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky související s vitaminem D jsou spojeny se zvýšenými hladinami vápníku, kde mohlo dojít k nadměrnému příjmu vitaminu D, tj. spojené s předávkováním nebo prodlouženou léčbou. Dávky analogů vitaminu D způsobující hypervitaminózu se značně liší od jednoho subjektu k druhému. Nežádoucí účinky způsobené zvýšenými hladinami vápníku se mohou objevit na začátku léčby nebo později (viz bod 4.9 Předávkování).

Imunitní systém

Neznámá frekvence (z dostupných údajů nelze určit): hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém).

Poruchy metabolismu a výživy:

Neznámá frekvence (z dostupných údajů nelze určit): hyperkalcemie a hyperkalciurie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy:

Podávání vitaminu D ve vysokých dávkách nebo po dlouhou dobu může způsobit hyperkalcemii, hyperkalciurii, hyperfosfatemii a selhání ledvin. Jako časně příznaky předávkování se mohou objevit slabost, únava, ospalost, bolest hlavy, anorexie, sucho v ústech, kovová chuť, nauzea, zvracení, křeče v břiše, polyurie, polydipsie, nykturie, zácpa nebo průjem, závrat, tinitus, ataxie, vyrážka, hypotonie (zejména u dětí), bolest svalů nebo kostí a podrážděnost.

Mezi pozdější příznaky hyperkalcemie patří: rýma, svědění, snížené libido, nefrokalcinóza, selhání ledvin, osteoporóza u dospělých, retardace růstu u dětí, úbytek tělesné hmotnosti, anemie, konjunktivitida s kalcifikací, fotofobie, pankreatitida, zvýšená hladina dusíku močoviny v krvi (BUN), albuminurie, hypercholesterolemie, zvýšené aminotransferázy (ALT a AST), hypertermie, generalizovaná vaskulární kalcifikace, záchvaty křečí, kalcifikace měkkých tkání. Vzácně se u pacientů může rozvinout hypertenze nebo psychotické příznaky; sérová alkalická fosfatáza může být snížena; nerovnováha elektrolytů spolu se středně těžkou acidózou mohou vést k srdečním arytmiím.

V nejzávažnějších případech, kdy sérový vápník překročí 3 mmol/l, může dojít k synkopě, metabolické acidóze a kómatu. Přestože jsou příznaky předávkování obvykle reverzibilní, předávkování může vést k selhání ledvin nebo srdce.

Připouští se, že sérové hladiny 25-OH-cholekalCIFerolu nad 375 nmol/l mohou být spojeny se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků.

Pro tento typ předávkování je typické zvýšení vápníku, fosfátu, albuminu a močoviny v krvi, jakož i cholesterolu a krevních aminotransferáz.

Léčba:

Léčba předávkování kalcifediolu spočívá v:

1. Vysazení léčby (kalcifediolu) a jakýchkoli podávaných doplňků vápníku.
2. Dodržování diety s nízkým obsahem vápníku. Ke zvýšení vylučování vápníku se doporučuje podávat velké objemy tekutin, jak perorálně, tak parenterálně. V případě potřeby podávejte steroidy a indukovanou forsírovanou diurézu s kličkovými diuretiky, jako je furosemid.
3. Pokud došlo k požití v předchozích 2 hodinách, doporučuje se vyprázdnění žaludku a nucené zvracení. Pokud vitamin D již prošel žaludkem, lze podat projímadlo (parafin nebo minerální olej). Pokud byl vitamin D již absorbován, lze provést hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu dialyzačním roztokem bez vápníku.

Hyperkalcemie způsobená prodlouženým podáváním kalcifediolu přetrvává přibližně 4 týdny po ukončení léčby. Znamky a příznaky hyperkalcemie jsou obvykle reverzibilní. Kalcifikace způsobená dlouhodobou hyperkalcemií však může způsobit vážné selhání ledvin nebo srdce a skončit fatálně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitamin D a analoga, ATC kód: A11CC06

Mechanismus působení

Vitamin D má dvě hlavní formy: D₂ (ergokalciferol) a D₃ (cholecalciferol). Vitamin D₃ je syntetizován v kůži vystavením se slunečnímu záření (ultrafialovému záření) a získává se ze stravy. Vitamin D₃ musí projít dvoustupňovým metabolickým procesem, aby byl aktivní; první krok nastává v mikrozomální frakci jater, kde je vitamin D hydroxylován v pozici 25 (25-hydroxycholecalciferol nebo kalcifediol); druhý krok probíhá v ledvinách, kde se působením enzymu 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylázy tvoří 1,25-dihydroxycholecalciferol neboli kalcitriol; konverze na 1,25-dihydroxycholecalciferol je regulována jeho vlastní koncentrací, parathormonem (PTH) a koncentrací vápníku a fosfátu v séru. Existují další metabolity s neznámou funkcí. 1,25-dihydroxycholecalciferol je transportován z ledvin do cílových tkání (střevo, kost a případně ledviny a příštítná tělíska) vazbou na specifické plazmatické proteiny.

Farmakodynamické účinky

Vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě a zlepšuje normální tvorbu a mineralizaci kostí. Působí na čtyřech úrovních:

Střevo: Vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku a fosforu v tenkém střevě. Kostí: kalcitriol zvyšuje tvorbu kostí zvýšením hladiny vápníku a fosfátu a stimuluje činnost osteoblastů.

Ledviny: kalcitriol zvyšuje tubulární reabsorpci vápníku.

Příštítná tělíska: vitamin D inhibuje sekreci parathormonu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost 255 mikrogramů kalcifediolu ve formě měkkých tobolek byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii u žen po menopauze s hladinami 25 (OH) D v séru <50 nmol/l. 303 subjektů bylo randomizováno a 298 subjektů patřilo do populace dle léčebného záměru.

Pacientky byly léčeny kalcifediolem v dávce 255 mikrogramů/měsíc (n = 200) nebo cholekalciferolem (n = 98) v dávce 625 mikrogramů/měsíc (25 000 IU). Ve skupině léčených kalcifediolem bylo 98 patientek léčeno po dobu 4 měsíců, zbývající pacientky (n = 102) a skupina s cholekalciferolem byly léčeny po dobu 12 měsíců.

Po 1 měsíci dosáhlo 13,5 % patientek léčených kalcifediolem hladin 25(OH)D vyšších než 30 ng/ml (75 nmol/l) a po 4 měsících se toto procento zvýšilo na 35 %. Nejvyšších hladin 25(OH)D při léčbě kalcifediolem bylo dosaženo po 4 měsících léčby, což naznačuje nekumulativní účinek.

Níže uvedená tabulka ukazuje zvýšení průměrné koncentrace (SC) 25(OH)D oproti výchozímu stavu v ng/ml.

	Kalcifediol 255 µg	Cholekalciferol 625 µg
Výchozí stav	12,8 (3,9)	13,2 (3,7)
<i>Zvýšení oproti výchozímu stavu:</i>		
Měsíc 1	9,7 (6,7)	5,1 (3,5)
Měsíc 4	14,9 (8,1)	9,9 (5,7)
Měsíc 12	11,4 (7,4)	9,2 (6,1)

*Výsledky jsou uvedeny jako průměrné hodnoty (SD)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kalcifediol je dobře absorbován ve střevě, přibližně 75-80 % je absorbováno tímto procesem. Po perorálním podání kalcifediolu je maximální sérové koncentrace 25-OH-cholekalciferolu dosaženo přibližně po 4 hodinách.

Biotransformace

Produkce kalcitriolu z kalcifediolu je katalyzována enzymem 1-alfa-hydroxylázou CYP27B1, který se nachází v ledvinách a všech vitamin D responsivních tkáních. CYP24A1, který se nachází v těchto tkáních, katabolizuje kalcifediol i kalcitriol na neaktivní metabolity.

Distribuce

Kalcifediol cirkuluje v krvi vázaný na specifický α -globulin (DBP). Je uložen v tukové tkáni a svalu po delší dobu. Ukládání v tukové tkáni je méně významné než u vitaminu D, vzhledem k jeho nižší rozpustnosti v lipidech.

Eliminace

Poločas eliminace kalcifediolu je přibližně 18 až 21 dní a primárně se vylučuje žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což naznačuje malý význam pro klinické použití.

Vysoké dávky vitaminu D (4 až 15násobek doporučené dávky u lidí) se ukázaly jako teratogenní u zvířat, ale existuje jen málo studií u lidí. Vitamin D může způsobit hyperkalcemii u těhotných žen, což může vést k syndromu supraventrikulární aortální stenózy, retinopatii a mentálnímu postižení u kojenců a novorozenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Želatina
Glycerol
Sorbitol (70 %) (E420)
Oxid titaničitý (E171)
Oranžová žlut' (E110)

6.2 Nekompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tento léčivý přípravek je balen v PVC/PVDC-Al blistrech obsahujících 1, 2, 3, 5 nebo 10 tobolek. Blistry jsou baleny v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

86/035/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2023