

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Medirazin 0,25 micrograme capsule moi

Medirazin 0,5 micrograme capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Medirazin 0,25 micrograme capsule moi: fiecare capsulă moale conține alfacalcidol 0,25 micrograme.

Medirazin 0,5 micrograme capsule moi: fiecare capsulă moale conține alfacalcidol 0,5 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale conține ulei de arahide 98,7 mg, alcool etilic anhidru 1,0 mg și sorbitol 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Medirazin 0,25 micrograme: capsule gelatinoase moi, cu formă ovală, de culoare brun-roșcată, care conțin un lichid uleios limpede, de culoare galben-deschis. Dimensiunea capsulei este de aproximativ 10,4 mm x 5,6 mm.

Medirazin 0,5 micrograme: capsule gelatinoase moi, cu formă ovală, de culoare roz-deschis, care conțin un lichid uleios limpede, de culoare galben-deschis. Dimensiunea capsulei este de aproximativ 10,4 mm x 5,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Medirazin este indicat la copii cu vârsta peste 6 ani, adolescenți și adulți.

Medirazin este indicat în următoarele afecțiuni în care există tulburări ale metabolismului calciului provocate de o afectare a 1- α -hidroxilării a 25-hidroxitaminei D:

- a) Osteodistrofie renală și hiperparatiroidismului secundar ca urmare a insuficienței renale.
- b) Hipoparatiroidism
- c) Rahitism pseudo-carențial (dependent de vitamina D) și osteomalacie
- d) Rahitism hipofosfatemice rezistent la vitamina D și osteomalacie

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială pentru toate indicațiile:

Adulți: 0,25 - 0,50 micrograme/zi

Doza la vârstnici: 0,25 - 0,50 micrograme/zi

Copii cu vârsta peste 6 ani și peste 20 kg greutate corporală: 0,25 - 0,50 micrograme/zi

Doza de Medirazin trebuie ajustată ulterior în funcție de răspunsul biochimic, pentru a se evita hipercalcemia. Indicatorii de evaluare a răspunsului includ concentrațiile plasmatice de calciu (de preferință, calcemia corectată cu legarea de proteine plasmatice), fosfatază alcalină, fosfat și produși care conțin fosfat și calciu, hormon paratirodian, și, de asemenea, examene radiografice și histologice.

Concentrațiile plasmatice trebuie măsurate inițial la intervale săptămânale. Doza zilnică de Medirazin poate fi crescută cu câte 0,25 - 0,5 micrograme. După stabilizarea dozei, concentrațiile plasmatice de calciu, fosfor, magneziu și creatinină trebuie determinate la intervale de 2 – 4 săptămâni.

În cazul în care există dovezi biochimice sau radiografice de vindecare osoasă (și la pacienți cu hipoparatiroidism atunci când s-au obținut concentrații plasmatice normale ale calciului), în general, doza trebuie scăzută. Dozele de întreținere sunt cuprinse, în general, între 0,25 și 1 microgram pe zi. În cazul apariției hipercalcemiei, tratamentul cu Medirazin trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice de calciu revin la valori normale (după aproximativ 1 săptămână), apoi se reîncepe tratamentul cu jumătate din doza administrată anterior.

Dozele inițiale de Medirazin sunt similare la copiii cu vârsta peste 4 ani, adolescenți, adulți și vârstnici. Sunt disponibile alte forme farmaceutice de alfacalcidol în cazul în care trebuie administrată o doză mai mică de 0,25 micrograme.

(a) Osteopatie renală și tratamentul hiperparatiroidismului secundar ca urmare a insuficienței renale:

Înainte și în timpul tratamentului cu Medirazin, trebuie luată în considerare administrarea de substanțe cu efect de legare a fosfatului, în scopul prevenirii hiperfosfatemiei. Determinarea frecvenței a concentrațiilor plasmatice de calciu este deosebit de importantă la pacienții cu insuficiență renală cronică, întrucât hipercalcemia prelungită poate agrava declinul funcției renale.

(b) Hipoparatiroidism:

Hipocalcemia severă se corectează mai rapid cu doze mai mari de Medirazin (de exemplu 3 – 5 micrograme) în asociere cu suplimente de calciu.

(c) Rahitism pseudo-carențial (dependent de vitamina D) și osteomalacie:

Pentru tratament se recomandă doze cuprinse între 0,5 micrograme și 2,0 micrograme/zi. Alfacalcidolul trebuie să facă parte dintr-o schemă de tratament care include vitamina D, vitamina D 25(OH) și vitamina D 1 α (OH).

(d) Rahitism hipofosfatic rezistent la vitamina D și osteomalacie:

Nici dozele mari de precursori de vitamină D, nici suplimentele pe bază de fosfat nu sunt pe deplin satisfăcătoare. Tratamentul cu alfacalcidol (1 – 3 micrograme pe zi) determină ameliorarea rapidă a miopatiei, în cazul în care aceasta este prezentă, și crește retenția de calciu și fosfat. De asemenea, la unii pacienți, pot fi necesare suplimente pe bază de fosfat.

Copii și adolescenți

Nu este destinat copiilor mai mici de 6 ani și ≤ 20 kg. Copii mici nu sunt capabili să înghită și trebuie luată în considerare administrarea unei forme farmaceutice alternative, de exemplu picături orale.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la arahide, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la

pct. 6.1.

Semne de toxicitate induse de vitamina D.

Hipercalcemie, hiperfosfatemie (exceptând cea din hipoparatiroidism), hipermagnezemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului cu Medirazin, concentrațiile plasmatiche de calciu și fosfat trebuie monitorizate periodic, în special la copii, pacienți cu insuficiență renală și pacienți tratați cu doze mari. PTH-ul, fosfataza alcalină, creatinina, calciuria (la pacienți nedializați) și bilanțul fosfocalcic trebuie monitorizate așa cum este indicat clinic.

Desfășurarea tratamentului necesită o monitorizare periodică a concentrațiilor plasmatiche de calciu și fosfat (săptămânal la început) pentru a controla bilanțul calciu-fosfor.

Monitorizarea va fi mai frecventă:

- în timpul perioadei de stabilire a dozei necesare;
- și atunci când eficacitatea tratamentului determină o reducere a fosfatazelor alcaline sau o îmbunătățire radiologică clară: dozele necesare pentru tratamentul tulburărilor osoase trebuie apoi să fie reduse.

Medirazin trebuie administrat cu prudență la:

- pacienți tratați concomitent cu glicozide cardioactive sau digitalice, întrucât hipercalcemia poate determina aritmii la acești pacienți (vezi pct. 4.5);
- pacienți cu nefrolitiază.

La pacienții cărora li se administrează Medirazin poate apărea hipercalcemie, manifestată prin următoarele simptome precoce:

- poliurie,
- gust metalic,
- anorexie, polidipsie,
- xerostomie, greață, vărsături, constipație și diaree,
- dureri musculare și osoase,
- slăbiciune și oboseală,
- transpirații,
- hipertensiune arterială,
- somnolență, amețeală și cefalee.

Utilizarea concomitentă de glicozide digitalice în prezența hipercalcemiei determinată de administrarea vitaminei D crește potențialul de aritmii cardiace (vezi pct. 4.5).

În toate cazurile, trebuie evitată apariția hipercalcemiei, hiperfosforemiei și hipercalciuriei.

Hipercalcemia prelungită poate agrava ateroscleroza, scleroza valvei cardiace sau litiaza renală; prin urmare hipercalcemia prelungită trebuie evitată atunci când se utilizează Medirazin la acești pacienți. S-a observat o deteriorare temporară sau chiar de lungă durată a funcției renale. Alfalcidol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu calcifieri la nivelul plămânilor, deoarece acest lucru poate duce la boli cardiace.

Hipercalcemia asociată cu hiperfosfatemia crește riscul de calcificări metastatice. În afecțiunile în care poate apărea hiperfosfatemie, cum este scăderea funcției renale sau la pacienții cu osteodistrofie renală sau cu insuficiență renală severă, trebuie utilizate substanțe cu efect de legare a fosfatului.

Alfalcidol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, atunci când sensibilitatea vitaminei D este crescută din cauza activității de hidroxilare crescute.

Pacienții cu concentrații plasmatiche de calciu relativ crescute la momentul inițial pot avea hiperparatiroidism autonom, deseori refractar la administrarea de Medirazin. În acest caz pot fi indicate alte măsuri terapeutice.

Medirazin conține ulei de arahide și lecitină (lecitină din soia). În caz de alergie la arahide sau soia, acest medicament nu trebuie utilizat. Conține, de asemenea, și sorbitol ca excipient. Acest medicament conține o cantitate mică de alcool etilic (etanol), mai puțin de 100 mg per capsulă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Combinatii nerecomandate Vitamina D sau analogii acesteia și calciul sau preparatele pe bază de calciu nu trebuie administrate concomitent cu alfacalcidol din cauza posibilității unui efect cumulativ și a unui risc crescut de hipercalemie.

Antiacidele și laxativele pe bază de magneziu nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu alfacalcidol din cauza riscului crescut de hipermagneziemie.

Administrări concomitente care necesită prudență

La pacienții cărora li se administrează medicamente digitale, hipercalemia poate induce aritmii cardiace. Pacienții cărora li se administrează concomitent digitale cu alfacalcidol trebuie, prin urmare, monitorizați cu atenție. Pacienții cărora li se administrează barbiturice sau anticonvulsivante pot avea nevoie de doze mai mari de alfacalcidol pentru a se obține efectul dorit, ca urmare a inducerii enzimelor de detoxifiere hepatică.

A se administra cu prudență la pacienții tratați concomitent cu diuretice tiazidice, întrucât aceștia pot avea un risc crescut de apariție a hipercalemiei.

Administrarea concomitentă de chelatori ai acizilor biliari cum ar fi colestiramină, colestipol, sucralfat, hidroxid de aluminiu și a unor antiacide pe bază de aluminiu poate afecta absorbția intestinală a medicamentelor care conțin alfacalcidol cu administrare orală. Pentru a reduce posibilitatea interferenței, Medirazin trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de sau la 4-6 ore după administrarea de chelatori ai acizilor biliari.

Combinatii de luat în considerare

Utilizarea de orlistat scade absorbția de vitamina D.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea alfacalcidolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Se impune prudență în cazul prescrierii la femeile gravide, întrucât hipercalemia apărută în timpul sarcinii poate produce malformații congenitale la făt.

Alfacalcidolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Alfacalcidolul se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu Medirazin, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Sugarii ale căror mame sunt tratate cu alfacalcidol trebuie monitorizați cu atenție pentru hipercalemie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la fertilitate în cazul administrării alfacalcidolului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medirazin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacientul trebuie informat că poate să apară amețeala în timpul tratamentului și să țină cont de aceasta în timp ce conduce vehicule sau folosește utilaje.

4.8 Reacții adverse

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe analiza cumulată a datelor provenite din studii clinice și din raportările spontane.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt diverse reacții cutanate, cum sunt prurit și erupții cutanate tranzitorii, hipercalcemie, durere gastro-intestinală/disconfort gastro-intestinal și hiperfosfatemie.

După punerea pe piață a fost raportată insuficiența renală.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) iar reacțiile adverse individuale sunt enumerate începând cu reacția cel mai frecvent raportată. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/100 și < 1/10
Mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
Rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
Foarte rare	< /10000

<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
<i>Frecvente:</i>	<i>Hipercalcemie</i> <i>Hiperfosfatemie</i>
<i>Tulburări psihice</i>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	<i>Stare confuzională</i>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	<i>Cefalee</i>
<i>Rare:</i>	<i>Amețeli</i>
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
<i>Frecvente:</i>	<i>Durere abdominală și disconfort abdominal</i>
<i>Mai puțin frecvente:</i>	<i>Diaree</i> <i>Vărsături</i> <i>Constipație</i> <i>Greață</i>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
<i>Frecvente:</i>	<i>Erupție cutanată tranzitorie*</i> <i>Prurit</i> <i>*Au fost raportate diferite tipuri de erupție cutanată tranzitorie, cum sunt erupții eritematoase, maculopapulare și pustuloase.</i>
<i>Tulburări musculo-scheletice</i>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	<i>Mialgie</i>
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
<i>Frecvente:</i>	<i>Hipercalciurie</i>
<i>Mai puțin frecvente:</i>	<i>Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)</i> <i>Nefrolitiază/Nefrocalcinoză</i>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	<i>Fatigabilitate/astenie/stare generală de rău</i> <i>Calcinoză</i>

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat a fost similar pentru copii, adolescenți și adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Hipercalcemia se tratează prin întreruperea administrării Medirazin. Un aport excesiv de vitamina D poate duce la hipercalcemie. Hipercalcemia se manifestă clinic prin oboseală, greață, vărsături, poliurie și dureri de cap. Dacă apare o ușoară hipercalcemie, se poate corecta rapid prin oprirea tratamentului; normalizarea calcemiei durează aproximativ o săptămână.

În cazurile severe de hipercalcemie, pacientul trebuie internat într-o unitate de terapie intensivă. Trebuie luate măsuri de susținere generale. Pacientul trebuie bine hidratat prin perfuzii i.v. cu ser fiziologic (diureză forțată), trebuie determinate electrolitemia, calcemia și valorile parametrilor funcției renale; trebuie evaluate anomaliile electrocardiografice, în special la pacienții tratați cu digitale. În mod specific, trebuie luat în considerare tratamentul cu glucocorticosteroizi, diuretice de ansă, bifosfonați, calcitonină și, eventual, hemodializa cu soluții cu conținut scăzut de calciu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamine; vitamina D și analogi, codul ATC: A11CC03

Mecanism de acțiune

Alfacalcidolul este transformat rapid la nivel hepatic în 1,25-dihidroxi-vitamina D3, metabolitul vitaminei D3, care acționează ca factor reglator al metabolismului calciului și fosfatului. Datorită acestei transformări rapide, beneficiile terapeutice ale alfa D3 (alfacalcidolului) sunt practic identice cu cele ale 1,25-dihidroxi-vitaminei D3. Efectele principale sunt creșterea concentrațiilor plasmatiche de 1,25-dihidroxi-vitamină D3 și, prin urmare, creșterea absorbției intestinale de calciu și fosfat, stimularea mineralizării osoase, scăderea concentrațiilor plasmatiche de parathormon și scăderea resorbției osoase, cu efect analgezic în mialgii și osteoalgii.

Insuficiența 1- α -hidroxilării renale determină scăderea producției endogene de 1,25-dihidroxi-vitamină D. În rinichi, alfacalcidolul stimulează reabsorbția tubulară a calciului și fosforului. Aceasta contribuie la tulburările metabolismului mineral, observate în numeroase afecțiuni, inclusiv osteopatii de cauză renală, hipoparatiroidism și rahitism dependent de vitamina D.

Aceste tulburări, care necesită doze mari de precursori de vitamină D pentru corecția lor, vor răspunde la doze mici de Medirazin.

Efecte farmacodinamice

Întârzierea răspunsului și dozele mari necesare în tratarea acestor tulburări cu precursori de vitamină D, fac dificilă ajustarea dozei. Acest fapt poate determina hipercalcemie neprevăzută, care poate necesita săptămâni sau luni până la remitere. Avantajul major al Medirazin constă în instalarea mai rapidă a răspunsului, fapt care permite ajustarea mai precisă a dozei. În cazul apariției neintenționate a hipercalcemiei, aceasta se poate corecta în interval de câteva zile de la întreruperea tratamentului.

La pacienții cu insuficiență renală, administrarea de 1- α -hidroxi-vitamină D (1 α -OHD3) în doze cuprinse între 1 – 5 micrograme pe zi a determinat creșterea absorbției calciului și fosforului la nivel intestinal, proporțional cu doza. Acest efect a fost observat în decurs de 3 zile de la începerea tratamentului și, viceversa, a dispărut în interval de 3 zile de la întreruperea acestuia.

Pacienții cu insuficiență renală cronică au prezentat concentrații serice crescute de calciu în decurs de 5 zile de la administrarea de 1 α -OH D3 în doză de 0,5 – 1 microgram pe zi. Pe măsura creșterii concentrațiilor serice de calciu, concentrațiile PTH-ului și ale fosfatazei alcaline au scăzut pînă la valori normale.

Proprietățile farmacodinamice ale alfacalcidolului sunt similare cu cele ale calcitriolului, unde alfacalcidolul este precursorul de sinteză al calcitriolului. Astfel, calcitriolul favorizează retenția de calciu, fosfor și magneziu la nivelul organismului, determinând o creștere a concentrațiilor acestor ioni în plasmă. Această creștere e cu atât mai importantă cu cât funcția renală scade, deoarece acești ioni sunt inițial absorbiți, pentru fi excretați ulterior în urină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Alfacalcidolul se absoarbe pasiv și aproape complet la nivelul intestinului subțire. De asemenea, 1 α -OH D3 a produs creșteri ale concentrației plasmatice de fosfor anorganic, pe baza creșterii absorbției intestinale și a reabsorbției tubulare renale. Acest ultim efect este rezultatul supresiei PTH de către 1 α -OH D3. Efectul medicamentului asupra calciului a fost aproximativ dublu față de efectul asupra absorbției fosforului.

Metabolizare

Alfacalcidolul este metabolizat rapid la nivel hepatic în 1,25-dihidroxi-vitamină D. Acesta este metabolitul vitaminei D care acționează ca un factor reglator al metabolismului calciului și fosfatului. Deoarece această conversie este rapidă, efectele clinice ale Medirazin și ale 1,25-dihidroxi-vitaminei D sunt similare.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al alfacalcidolului este de aproximativ 4 ore. Efectul farmacologic este de 3 – 5 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică:

Toxicitatea non-clinică a alfacalcidolului este atribuită efectului cunoscut al formei vitaminei D, calcitriol asupra homeostaziei calciului, care este caracterizată prin hipercalemie, hipercalciurie și, în cele din urmă, calcificări ale țesuturilor moi.

Genotoxicitate:

Alfacalcidolul nu este genotoxic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

Nu s-au raportat efecte specifice ale alfacalcidolului asupra fertilității sau comportamentului puilor la șobolan și iepure. În ceea ce privește dezvoltarea embriofetală, s-a observat toxicitate fetală (avort post-nidare, scădere a numărului și greutateii puilor) la administrarea unor doze suficient de mari pentru a produce toxicitate la femele. În studiile experimentale efectuate la animale s-a demonstrat că dozele mari de vitamina D sunt teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Acid citric anhidru (E330)
 α -tocoferol racemic total (E307)
Galat de propil (E310)
Etanol anhidru
Ulei de arahide rafinat

Capsula conține:

Gelatină (E441)
Glicerol (E422)
Sorbitol lichid parțial deshidratat (E 420)

Trigliceride cu lanț mediu
Lecitină (Lecitină din soia)

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)- numai în capsulele de 0,25 micrograme și 0,5 micrograme

Oxid negru de fer (E172) - numai în capsulele de 0,25 micrograme

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient alb opac din PEÎD, cu dispozitiv de închidere cu filet, din PEÎD, de culoare alb opac și cu sigiliu aplicat prin inducție, în ambalaje care conțin 30 și 50 capsule.

Recipient alb opac din PEÎD, cu dispozitiv de închidere cu filet, din PP, de culoare alb opac și cu sigiliu aplicat prin inducție, în ambalaje care conțin 90 și 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13975/2021/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024