

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enzola 0,25 mikrogramu měkké tobolky

Enzola 1 mikrogram měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enzola 0,25 mikrogramu měkká tobolka: Jedna měkká tobolka obsahuje 0,25 mikrogramu alfakalcidolu.

Enzola 1 mikrogram měkká tobolka: Jedna měkká tobolka obsahuje 1 mikrogram alfakalcidolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka obsahuje 98,7 mg podzemnicového oleje (arašídový olej), 1 mg ethanolu a 10 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka)

Enzola 0,25 mikrogramu: Červenohnědá, oválná, měkká želatinová tobolka obsahující světle žlutou čirou olejovou tekutinu. Velikost je přibližně 10,4 mm × 5,6 mm.

Enzola 1 mikrogram: Bledě žlutá, oválná, měkká želatinová tobolka obsahující světle žlutou čirou olejovou tekutinu. Velikost je přibližně 10,4 mm × 5,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enzola je indikován u dětí starších 6 let, dospívajících a dospělých.

Přípravek Enzola je indikován u následujících stavů spojených s poruchou metabolismu vápníku v důsledku poruchy 1- α hydroxylace 25-hydroxyvitaminu D:

- a) renální osteodystrofie a sekundární hyperparatyreóza v důsledku poškození ledvin
- b) hypoparatyreóza
- c) pseudodeficitní (D-dependentní) křivice a osteomalácie
- d) hypofosfatemická vitamin D rezistentní křivice a osteomalácie

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Iniciální dávka pro všechny indikace:

Dospělí:	0,25–0,50 mikrogramu/den
Dávkování u starších pacientů:	0,25–0,50 mikrogramu/den
Děti starší 6 let a s tělesnou hmotností nad 20 kg:	0,25–0,50 mikrogramu/den

Dávka přípravku Enzola se má následně upravit podle biochemické odpovědi, aby se předešlo hyperkalcemii. Znamky odpovědi zahrnují plazmatické hladiny vápníku (ideálně korigované na vazbu na bílkoviny), alkalickou fosfatázu, fosfáty a kalciofosfátový součin, parathormon a také radiografické a histologické vyšetření.

Plazmatické hladiny se mají na počátku měřit v týdenních intervalech. Denní dávka přípravku Enzola se může zvyšovat po 0,25–0,5 mikrogramech. Po nastavení dávky se mají kontrolovat plazmatické hladiny vápníku, fosforu, hořčíku a kreatininu každé 2–4 týdny.

Pokud jsou přítomné biochemické nebo radiografické známky kostního hojení (a u pacientů s hypoparatyreózou při normálních hladinách vápníku v plazmě), dávka se obecně snižuje. Udržovací dávky jsou obecně v rozmezí 0,25 až 1 mikrogram denně. Pokud dojde k hyperkalcemii, má se podávání přípravku Enzola přerušit do návratu plazmatických hladin vápníku k normě (asi 1 týden) a pak zahájit s polovinou předchozí dávky.

Počáteční dávka přípravku Enzola je podobná pro děti starší než 4 roky, dospělé a starší pacienty. V případě, že je potřeba podat dávku v síle nižší než 0,25 mikrogramu, jsou na trhu k dispozici přípravky v jiné lékové formě.

(a) Renální osteodystrofie a sekundární hyperparatyreóza v důsledku poškození ledvin:

Před a během léčby přípravkem Enzola je třeba zvážit podávání přípravků vázajících fosfáty, aby se předešlo hyperfosfatemii. Je obzvláště důležité provádět časté měření plazmatického vápníku u pacientů s chronickým renálním selháním, protože dlouhodobá hyperkalcemie může zhoršovat pokles renálních funkcí.

(b) Hypoparatyreóza:

Závažná hypokalcemie se koriguje rychleji vyššími dávkami přípravku Enzola (např. 3–5 mikrogramů) společně s doplňky vápníku.

(c) Pseudodeficitní (D-dependentní) křivice a osteomalácie:

K léčbě se doporučuje 0,5 až 2,0 mikrogramu/den. Alfakalcidol má být součástí léčby zahrnující vitamin D, 25(OH) vitamin D a 1 α (OH) vitamin D.

(d) Hypofosfatemická vitamin D rezistentní křivice a osteomalácie:

Velké dávky vitaminu D nebo doplňky fosfátu nejsou zcela nutné. Léčba alfakalcidolem (1 až 3 mikrogramu/den) rychle ulevuje myopatii, pokud je přítomná, a zvyšuje retenci vápníku a fosfátu. U některých pacientů mohou být také nutné doplňky fosfátu.

Pediatrická populace

Není určeno pro děti do 6 let a ≤ 20 kg. Malé děti nemusí být schopny tobolku spolknout a je třeba zvážit alternativní lékovou formu, např. perorální kapky.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolka se nesmí žvýkat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, arašídý, sóju, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známky toxicity vitaminu D.

Hyperkalcemie, hyperfosfatemie (kromě hypoparatyreózy), hypermagnesemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby přípravkem Enzola je třeba pravidelně monitorovat sérové hladiny vápníku a fosfátu, zejména u dětí, pacientů s poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří dostávají vysoké dávky. Parathormon (PTH), alkalická fosfatáza, kreatinin, kalciurie (u pacientů, kteří nejsou na dialýze) a kalciofosfátový součin (produkt) mají být sledovány, pokud je to klinicky indikováno.

Léčba vyžaduje pravidelné sledování (na začátku každý týden) hladiny vápníku a fosforu, aby bylo možné kontrolovat kalciofosfátový produkt.

Sledování má být častější:

- během období do stanovení potřebné dávky;
- a když účinnost léčby vede ke snížení hladiny alkalické fosfatázy nebo k jasnému radiologickému zlepšení: dávky potřebné k léčbě kostních poruch musí být obecně sníženy.

Enzola se má používat s opatrností u:

- pacientů léčených srdečními glykosidy nebo digitalisem, protože hyperkalcemie může u takových pacientů vést k arytmií (viz bod 4.5).
- pacientů s nefrolitiázou.

Hyperkalcemie se může objevit u pacientů léčených přípravkem Enzola. Časné příznaky jsou:

- polyurie
- kovová chuť v ústech
- anorexie, polydipsie
- sucho v ústech, nauzea, zvracení, zácpa a průjem
- bolest svalů a kostí,
- slabost a únava,
- pocení,
- hypertenze,
- ospalost, závrať bolest hlavy

V případě sekundární hyperkalcemie po podání vitaminu D zvyšuje současné užívání srdečních glykosidů riziko srdeční arytmie (viz bod 4.5).

Ve všech případech je třeba se vyvarovat nástupu hyperkalcemie, hyperfosfatemie a hyperkalciurie.

Dlouhodobá hyperkalcemie může zhoršit aterosklerózu a sklerózu srdeční chlopně nebo nefrolitiázu; proto je třeba se při používání přípravku Enzola u pacientů vyvarovat dlouhodobé hyperkalcemie. Bylo pozorováno dočasné nebo dokonce trvalé zhoršení funkce ledvin. Alfakalcidol má být používán s opatrností u pacientů s kalcifikacemi v plicích, protože to může vést k onemocnění srdce.

Hyperkalcemie ve spojení s hyperfosfatemii zvyšuje riziko metastatických kalcifikací. U onemocnění, kde by mohlo dojít k hyperfosfatemii, například u pacientů se sníženou funkcí ledvin, u pacientů s renální osteodystrofií, nebo se závažnou poruchou funkce ledvin, je třeba používat látky vázající fosfáty.

Alfakalcidol má být používán s opatrností u pacientů s granulomatózními onemocněními, jako je sarkoidóza, kde je zvýšená citlivost k vitamínu D v důsledku zvýšené hydroxylační aktivity.

Pacienti s relativně vysokými počátečními hladinami vápníku v plazmě mohou mít autonomní hyperparatyreózu, která často nereaguje na přípravek Enzola. Mohou být nutná další terapeutická opatření.

Pomocné látky se známým účinkem:

Enzola obsahuje podzemnicový olej (arašídový olej) a sójový lecitin. V případě alergie na arašidy nebo sóju, se tento léčivý přípravek nesmí užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku také sorbitol.

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné tobolce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučené kombinace

Alfakalcidol se nemá podávat souběžně s vitamínem D nebo jeho analogy a s vápníkem nebo přípravky obsahujícími vápník kvůli možnosti vedlejších účinků a zvýšenému riziku hyperkalcemie.

Antacida a laxativa na bázi hořčíku se během léčby alfakalcidolem nemají používat kvůli zvýšenému riziku hypermagnesemie.

Kombinace pro použití vyžadující opatrnost

Hyperkalcemie u pacientů užívajících digitalisové přípravky může vyvolat srdeční arytmiie. Pacienti užívající digitalis v kombinaci s alfakalcidolem proto mají být pečlivě sledováni.

Pacienti užívající barbituráty nebo antikonvulziva mohou vyžadovat větší dávky alfakalcidolu k dosažení požadovaného účinku v důsledku indukce jaterních detoxifikačních enzymů.

Používejte s opatrností u pacientů léčených thiazidovými diuretiky, protože mohou mít zvýšené riziko vzniku hyperkalcemie.

Souběžné perorální podávání sekvestrantů žlučových kyselin, jako je kolestyramin, kolestipol, sukralfát, hydroxid hlinitý a antacida na bázi hliníku, může zhoršit střevní absorpci přípravků obsahujících alfakalcidol podávaných perorálně. Přípravek Enzola má být podáván alespoň 1 hodinu před nebo 4 až 6 hodin po užití sekvestrantu žlučových kyselin, aby se minimalizovalo potenciální riziko interakce.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Orlistat snižuje vstřebávání vitamínu D.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Adekvátní údaje o používání alfakalcidolu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Při předepisování přípravku těhotným ženám je třeba opatrnosti, protože hyperkalcemie během těhotenství může způsobovat kongenitální poruchy u potomků.

Alfakalcidol se nemá v průběhu těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení:

Alfakalcidol se vylučuje do mateřského mléka. Je třeba rozhodnout o ukončení kojení nebo o zdržení se léčby přípravkem Enzola s ohledem na přínos kojení pro dítě ve srovnání s přínosem léčby pro matku.

Kojené děti narozené matkám užívajícím alfakalcidol mají být pečlivě sledovány kvůli riziku hyperkalcemie.

Fertilita:

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě při použití alfakalcidolu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Enzola nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacient si však má být vědom toho, že se během léčby mohou objevit závratě, a je třeba to vzít v úvahu při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Odhad frekvence nežádoucích účinků je založen na souhrnné analýze údajů z klinických studií a spontánních hlášení.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou různé kožní reakce, jako je svědění a vyrážka, hyperkalcemie, gastrointestinální bolest/diskomfort a hyperfosfatemie.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy selhání ledvin.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle třídy orgánového systému MedDRA a jednotlivé nežádoucí účinky jsou uvedeny počínaje nejčastěji hlášenými. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné	$< 1/10\,000$

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Hyperkalcemie Hyperfosfatemie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	
Méně časté:	Bolest hlavy
Vzácné:	Závrať
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Bolest břicha a břišní diskomfort
Méně časté:	Průjem Zvracení Zácpa Nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Vyrážka* Pruritus *Byly hlášené různé typy vyrážky jako je erytematózní, makulopapulózní a pustulózní vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Méně časté:	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Hyperkalciurie
Méně časté:	Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin) Nefrolitiáza/nefrokalcinóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Únava/astenie/malátnost Kalcinóza

Pediatrická populace

Pozorovaný profil bezpečnosti je podobný u dětí i dospělých.

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

Hyperkalcemie se léčí přerušением podávání přípravku Enzola. Nadměrný příjem vitamínu D může vést k rozvoji hyperkalcemie.

Příznaky předávkování mohou být únava, nauzea, zvracení, polyurie a bolest hlavy. Pokud dojde k mírné hyperkalcemii, lze ji rychle upravit pouhým ukončením léčby; normalizace kalcemie trvá asi týden.

V závažných případech hyperkalcemie musí být pacient hospitalizován na jednotce intenzivní péče. Je třeba zavést celková podpůrná opatření. Udržujte pacienta dostatečně hydratovaného pomocí intravenózních infuzí fyziologického roztoku (forsírovaná diuréza), měřte elektrolyty, vápník a renální funkce. Vyhodnocujte abnormality na elektrokardiogramech, zejména u pacientů užívajících digitalis. Specificky je třeba zvážit léčbu glukokortikoidy, kličkovými diuretiky, bisfosfonáty, kalcitoninem a případně hemodialýzu s nízkým obsahem vápníku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitamíny, vitamin D a analoga. ATC kód: A11CC03

Mechanismus účinku

Alfakalcidol podstupuje rychlou jaterní konverzi na 1,25-dihydroxyvitamin D₃, což je metabolit vitamínu D₃, který reguluje metabolismu vápníku a fosfátu. Vzhledem k rychlé konverzi jsou terapeutické přínosy alfa D₃ (alfakalcidolu) prakticky stejné jako u 1,25-

dihydroxyvitaminu D₃. Hlavními účinky jsou zvýšení cirkulujících hladin 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ a tím zvýšení střevní absorpce vápníku a fosfátu, podpora kostní mineralizace, zvýšení plazmatických hladin parathormonu a také snížení kostní resorpce s úlevou od bolesti kostí a svalů.

Porucha 1 α -hydroxylace ledvinami snižuje endogenní produkci 1,25-dihydroxyvitaminu D. V ledvinách alfa-kalcidol stimuluje tubulární reabsorpci vápníku a fosforu. Porucha 1 α -hydroxylace přispívá k poruchám metabolismu minerálů, ke kterým dochází při různých onemocněních, zahrnujících renální osteodystrofii, hypoparatyreózu a vitamin D dependentní křivici. Tyto poruchy, které vyžadují léčbu vysokými dávkami vitaminu D, budou reagovat na malé dávky přípravku Enzola.

Farmakodynamické účinky

Opožděná odpověď a nutnost vysoké dávky vitaminu D při léčbě těchto poruch způsobuje, že je úprava dávky obtížná. To může vést k nepředvídatelné hyperkalcemii, jejíž korekce může trvat několik týdnů nebo měsíců. Hlavní výhoda přípravku Enzola je rychlejší nástup účinku, který umožňuje přesnější titraci dávky. Pokud by se vyskytla náhodná hyperkalcemie, je možné ji korigovat během několika dnů zastavením léčby.

U pacientů se selháním ledvin zvýšila dávka 1–5 mikrogramů 1 α -hydroxyvitaminu D (1 α -OHD₃) denně střevní absorpci vápníku a fosforu v závislosti na dávce. Tento účinek byl pozorován během 3 dnů od zahájení podávání léku a naopak, při ukončení ustoupil během 3 dnů.

U pacientů s chronickým renálním selháním byly prokázány zvýšené hladiny vápníku v séru během 5 dnů od podání 1 α -OHD₃ v dávce 0,5–1 mikrogram/den. Při zvýšení vápníku v séru se hladiny PTH a alkalické fosfatázy vrátily k normě.

Farmakodynamické vlastnosti alfa-kalcidolu jsou podobné jako u kalcitriolu, přičemž alfa-kalcidol je prekurzorem syntézy kalcitriolu. Kalcitriol tedy podporuje zadržování vápníku, fosforu a hořčíku v těle, což způsobuje zvýšení těchto iontů v plazmě. Toto zvýšení je o to důležitější, že je snížena funkce ledvin, protože všechny tyto ionty jsou nejprve filtrovány, aby byly vyloučeny močí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Alfa-kalcidol se vstřebává pasivně a téměř zcela v tenkém střevě. 1 α -OHD₃ produkoval také zvýšení anorganického fosfátu v plazmě v důsledku zvýšeného střevního vstřebávání a renální tubulární reabsorpce. Tento druhý účinek je důsledkem suprese PTH prostřednictvím 1 α -OHD₃. Účinek léku na vápník byl asi dvojnásobný než jeho účinek na vstřebávání fosforu.

Biotransformace

Alfa-kalcidol se rychle přeměňuje v játrech na 1,25-dihydroxyvitamin D. To je metabolit vitaminu D, který reguluje metabolismu vápníku a fosfátu. Vzhledem k tomu, že je tato konverze rychlá, klinické účinky přípravku Enzola a 1,25 dihydroxyvitaminu D jsou velmi podobné.

Eliminace

Poločas alfa-kalcidolu je asi 4 hodiny. Farmakologický účinek je asi 3–5 dnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita:

Neklinická toxicita alfa-kalcidolu je přisuzována známému účinku vitaminu D kalcitriolu na homeostázu vápníku, který je charakterizován hyperkalcemií, hyperkalciurií a nakonec kalcifikací měkkých tkání.

Genotoxicita:

Alfakalcidol není genotoxický.

Reprodukční toxicita:

U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné specifické účinky alfakalcidolu na fertilitu a chování potomstva. V rámci embryofetálního vývoje byla pozorována fetální toxicita (postimplantační ztráty, nižší velikost vrhu a menší hmotnost mláďat) při dávkách dostatečně vysokých pro způsobení toxicity u chovných samic. Vysoké dávky vitamínu D jsou u experimentálních zvířat teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky obsahuje:

kyselina citrónová (E330)

tokoferol-alfa-RRR (E307)

propyl-gallát (E310)

bezvodý ethanol

čištěný podzemnicový olej

Tobolka obsahuje:

želatina (E441)

glycerol (E422)

tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E420)

triacylglyceroly se středním řetězcem

sójový lecitin

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172) – pouze pro sílu 0,25 mikrogramu

černý oxid železitý (E172) – pouze pro sílu 0,25 mikrogramu

žlutý oxid železitý (E172) – pouze pro sílu 1 mikrogram

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný HDPE obal s bílým neprůhledným HDPE šroubovacím uzávěrem a indukční těsnicí vložkou: 30 a 50 tobolek

Bílý neprůhledný HDPE obal s bílým neprůhledným PP šroubovacím uzávěrem a indukční těsnicí vložkou: 90 a 100 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Enzola 0,25 mikrogramu měkké tobolky: 86/133/22-C

Enzola 1 mikrogram měkké tobolky: 86/134/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 12. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2023