

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KOMBI-KALZ 1000 mg/880 IU granule pro perorální roztok v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček (8 g) obsahuje: calcii carbonas 2500 mg (odpovídá calcium 1000 mg), colecalciferolum (vitamin D3) 880 IU.

Pomocné látky se známým účinkem: sacharosa, částečně hydrogenovaný sójový olej. Obsah sodíku v jednom sáčku činí 10 mg, tj. 0,44 mmol, Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální roztok v sáčku.
Popis přípravku: bílý granulát s citronovým aroma

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Úprava deficiencie vápníku a vitamínu D. Suplementace vápníku a vitamínu D v průběhu léčby osteoporózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající užívají 1x denně obsah 1 sáčku. Podle povahy klinického obrazu nemoci se Kombi-Kalz může užívat i dlouhodobě (např. při osteoporóze), pokud se monitorují hladiny vápníku v krvi a moči.

Pediatrická populace

Přípravek Kombi-Kalz není určen pro děti. Děti obvykle užívají přípravky s nižším obsahem vápníku a vitamínu D.

Způsob podání

Obsah sáčku se vysype do sklenice, přidá se větší množství (asi 1/4 l) vody, zamíchá se a roztok se ihned vypije. Kombi- Kalz se užívá pokud možno nalačno.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo arašídů či sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- těžká renální insuficience, renální selhání
- renální konkrementy obsahující vápník, nefrokalcinóza
- hyperkalcemie, hyperkalciurie
- nemoci a/nebo okolnosti, které vedou k hyperkalcemii a/nebo hyperkalciurii (například myelom, kostní metastázy, primární hyperparathyreóza)
- hypervitaminóza D

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při dlouhodobém užívání je vhodné kontrolovat vylučování vápníku močí a jeho přívod omezit nebo přerušit, vylučuje-li se více než 7,5 mmol (300 mg) za 24 hodin. Vzhledem k obsaženému množství vitamínu D v přípravku (880 IU v jedné dávce) je nutné věnovat pozornost každému dalšímu užívání přípravků s obsahem vitamínu D. V závislosti na stavu pacienta mohou být nezbytné pravidelné kontroly hladin kalcia v krvi a moči. Četnost kontrol určí ošetřující lékař dle stavu pacienta.

Při předepisování přípravku Kombi-Kalz je nutné dbát opatrnosti a hladiny vápníku v krvi a moči mají být monitorovány:

- U pacientů trpících sarkoidózou (riziko zvýšeného metabolismu vitamínu D na jeho aktivní formu).
- U starších pacientů se souběžnou terapií srdečními glykosidy nebo diuretiky.
- U pacientů s velkým sklonem k tvorbě kalcifikací.

Vitamin D3 má být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (riziko kalcifikace měkkých tkání) a nesmí být používán v případě těžké renální insuficience.

Přípravek Kombi-Kalz má být u imobilizovaných pacientů s osteoporózou používán opatrně, existuje zde zvýšené riziko hyperkalcemie.

Když dojde k požití velkého množství vápníku zároveň s absorbovatelnými alkáliemi, může dojít k Milk-alkali syndromu (Burnettův syndrom), to znamená k hyperkalcemii, alkalóze a také k selhávání ledvin.

Pomocné látky

Sacharóza:

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpčí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázové deficienci nemají tento přípravek užívat. Může být škodlivý pro zuby.

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při souběžné terapii digitalisovými glykosidy zvyšuje perorální podávání vápníku kombinovaného s vitamínem D toxicitu digitalisu (riziko arytmií). Je žádoucí přísný lékařský dozor a v případě potřeby kontrola EKG a hladiny vápníku v krvi.

V případech souběžné terapie s bisfosfonáty je vhodné před užitím přípravků s obsahem vápníku dodržet interval minimálně 2 hodiny (riziko omezení resorpce bisfosfonátů a fluoridu sodného z GIT).

Při souběžné terapii thiazidovými diuretiky se zmenšuje vylučování vápníku močí. Proto se doporučuje kontrolovat koncentrace vápníku.

V případě užívání tetracyklinových antibiotik je vhodné podávat přípravky s obsahem vápníku nejdříve po uplynutí tří hodin od užití tetracyklinu.

Současné užití Kombi-Kalzu může zmenšit vstřebávání a účinnost přípravků obsahujících železo, fluoridy a estramustin. Mezi užitím Kombi-Kalzu a přípravků s obsahem železa, fluoridů a estramustinu se proto má dodržet časový odstup minimálně 2 hodiny.

Současné užívání fenytoinu nebo barbiturátů může snižovat účinek vitamínu D.

Současné užívání glukokortikoidů může snižovat účinek vitamínu D.

Soli kalcia mohou snižovat absorpci zinku nebo stroncia. Proto se přípravky s obsahem železa, zinku nebo stroncia musí užívat s odstupem alespoň dvou hodin od podání přípravků s kalcie.

Dále jsou možné interakce s potravinami obsahujícími kyselinu šťavelovou, fosfáty nebo kyselinu fytovou (špenát, rebarbora, produkty z otrub).

Při souběžné terapii levothyroxinem, deriváty chinolonů, orlistatem, iontoměníči a laxativy může docházet vzájemně ke snížené absorpci léčiv, a proto při užívání těchto léčiv má být dodržen několikahodinový časový odstup.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu vysokých dávek vitamínu D3 a riziko preeklampsie u nižších dávek vitamínu D3. Trvalá hyperkalcemie byla spojena s nežádoucími účinky na vyvíjející se plod. Během těhotenství by denní doplňkový příjem neměl překročit 1500 mg u vápníku a 600 IU u cholekalciferolu (vitamin D) pro prevenci nedostatku vápníku a vitamínu D.

Z těchto důvodů není tedy Kombi-Kalz indikován k prevenci deficiencie vápníku a vitamínu D u zdravých těhotných žen, ale může být indikován u těhotných žen, které již trpí nedostatkem vápníku a vitamínu D.

U člověka byly vysoké dávky vitamínu D během gravidity spojeny s výskytem syndromu aortální stenózy a idiopatické hyperkalcemie u novorozenců. Přitom byly pozorovány anomálie obličeje, tělesná a duševní retardace, strabismus, defekty zubní skloviny, kraniosynostóza, supraavlulární aortální stenóza, stenóza plicnice, tříselná kýla, u potomků mužského pohlaví kryptorchismus a u potomků ženského pohlaví předčasný vývoj sekundárních pohlavních znaků. Je však známo i několik kazuistik, kdy se matkám, jimž byly podány vysoké dávky vitamínu D pro hypoparatyreózu, narodily zdravé děti.

Během těhotenství je nutno vyvarovat se předávkování vápníkem a/nebo vitamínem D.

Během léčby je třeba mít na paměti denní výživový příjem vápníku a vitamínu D3, aby se zabránilo riziku předávkování v těhotenství. Je třeba zvážit poměr přínosů a rizik podávání přípravku pro konkrétní pacientku.

Kojení

Přípravek se může podávat během kojení. Vápník a vitamin D3 pronikají do mateřského mléka. To je třeba vzít v úvahu při podávání dalšího vitamínu D dítěti.

Fertilita

Nepředpokládá se, že normální endogenní hladiny vápníku a vitamínu D3 budou mít nepříznivé účinky na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombi-Kalz má nulový vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Není známo: hypersenzitivní reakce jako angioedém či edém laryngu.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: hyperkalcemie a hyperkalciurie

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: obstipace, flatulence, nauzea, bolest břicha, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: pruritus, urtika, exantém

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou potenciálně ohroženi hyperfosfatemii, nefrolitiázou a nefrokalcinózou.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jednorázovou aplikací nelze dosáhnout toxikologicky podezřelé hyperkalcemie. Riziko rozvoje hyperkalcemie a hyperkalciurie při terapii Kombi-Kalzem lze hodnotit jako velmi malé, nelze ho však vyloučit, pokud se jedná o dlouhodobou léčbu. Při dlouhodobé terapii vápníkem se může rozvinout hyperkalcemie nebo hyperkalciurie. Předávkování se projeví nauzeou, vomitem, pocitem žízně, polydipsií, polyurií, obstipací. Terapie hypervitaminózy D, hyperkalcemie nebo hyperkalciurie spočívá v okamžitém vysazení přípravku, vydatném přívodu tekutin a v dietě s vyloučeným nebo s omezeným přívodem vápníku. Souběžná léčba thiazidovými diuretiky, lithiem, vitamínem A a srdečními glykosidy musí být přerušena.

Podle závažnosti je nutná izolovaná nebo kombinovaná léčba kličkovými diuretiky, bisfosfonáty, kalcitoninem a kortikosteroidy. Je nutno sledovat sérové elektrolyty, funkce ledvin a diurézu. V závažných případech je nutné sledovat EKG a CVP (centrální žilní tlak).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Minerální doplňky, ATC kód: A12AX

Vitamin D koriguje nedostatečný příjem vitamínu D. Zvyšuje intestinální absorpci vápníku a jeho vazbu na kostní tkáň. Vápník koriguje nedostatečný přísun vápníku potravou. Obecně doporučovaná dávka vápníku u starších osob je 1 500 mg/den a optimální množství vitamínu D je 500-1000 IU/den.

Vápník a vitamin D upravují sekundární hyperparatyreózu jako jednu z příčin stařecké osteoporózy. Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, osmnáctiměsíční studii, která zahrnovala 3270 žen ve věku 84 ± 6 roků, s nízkým příjmem vápníku potravou, byla zkoumána suplementace cholekalciferolem (800 m.j. denně) plus vápníkem (1,2 g denně). Bylo zjištěno významné snížení sekrece parathormonu. Analýzou intent-to-treat (tj. analýzou všech randomizovaných subjektů) bylo po 18 měsících zjištěno ve skupině pacientek užívajících vápník a vitamin D 80 (5,7 %) fraktur krčku femuru, ve skupině pacientek užívajících placebo 110 (7,9 %) fraktur krčku femuru ($p = 0,004$). V podmínkách této studie tedy bylo aplikací vápníku a vitaminu D u 1387 žen zabráněno 30 frakturám krčku femuru. Po 36 měsících následného sledování byla zaznamenána nejméně jedna fraktura krčku femuru u 137 (11,6 %) žen ve skupině, která užívala vápník a vitamin D ($n = 1176$), a u 178 (15,8 %) žen ve skupině, která užívala placebo ($n = 1127$) ($p \leq 0,02$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po rozpuštění granulí je v roztoku přítomen citronan vápenatý, který se dobře resorbuje. Vstřebává se asi 1/3 užitého množství vápníku, hlavně v duodenu a jejunu. Normální koncentrace vápníku v krevní plazmě je udržována na konstantní úrovni mezi 2,20 - 2,75 mmol/l společným působením kalcitoninu, parathormonu a vitaminu D v kostech, ve střevě a v ledvinách. V krevní plazmě je vápník přítomen z 45 – 60 % v ionizované formě, 5 – 10 % je difuzibilně vázáno v komplexech, zbytek je vázán na plazmatické proteiny. 99 % vápníku v těle se nachází v pevné struktuře kostí a zubů. Cholekalciferol se resorbuje v přítomnosti žluči, v játrech je hydroxylován na 25-hydroxycholekalciferol (kalcidiol), druhá hydroxylace (na dihydroxycholekalciferol, kalcitriol) nastává v ledvinách a je regulována parathormonem. Vitamin D a jeho metabolity jsou v krevní plazmě vázány na specifické transportní proteiny. Plazmatický poločas cholekalciferolu činí asi 24 hodin. Je dlouhodobě ukládán v játrech a v tukové a svalové tkáni. Vylučuje se v první řadě žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předávkování vysokými dávkami vitaminu D3 během březosti vyvolalo u myší, potkanů a králíků malformace (defekty skeletu, mikrocefalie, srdeční vývojové vady).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan draselný, sodná sůl sacharinu, natrium-cyklamat, kyselina citronová, glukonolakton (E 575), maltodextrin, rýžový škrob, kyselina jablečná, citronové aroma (přírodní/přírodně identické aroma citroníku lime, přírodní citronová silice, manitol (E 421), maltodextrin, glukonolakton, (E 575), sorbitol (E 420), arabská klovatina (E 414)).

Tokoferol alfa (E 307), sacharosa, částečně hydrogenovaný sójový olej, želatina, kukuřičný škrob.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

sáček papír/Al/ PE, krabička.

30 jednotlivých sáčků, 20 jednotlivých sáčků, 10 jednotlivých sáčků

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

39/252/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 4. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 2. 2019