

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: 1000 mg vápníku (ve formě uhličitanu vápenatého) a 880 IU cholekalciferolu (vitaminu D₃).

Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza, částečně hydrogenovaný sójový olej.

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 vitaminu D. Suplementace vápníku a vitaminu D v průběhu léčby osteoporózy.

Přípravek je určen pro dospělé a dospívající od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající od 12 let užívají 1x denně 1 sáček. Podle povahy klinického obrazu nemoci se přípravek Kombi-Kalz může užívat i dlouhodobě (např. při osteoporóze), pokud se monitorují hladiny vápníku v krvi a moči.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Přípravek Kombi-Kalz není určen pro děti do 12 let. Děti obvykle užívají přípravky s nižším obsahem vápníku a vitaminu D.

Těhotné ženy

Denní dávka vitaminu D v prevenci deficitu vitaminu D nesmí u těhotných žen překročit 600 IU.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Kombi-Kalz má být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4) a nesmí být používán v případě těžké renální insuficience (viz bod 4.3).

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo arašidy či sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- kalcifikace tkání
- 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 vápníku 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 pacientů, kteří jsou současně léčeni digitalisovými glykosidy nebo thiazidovými diuretiky.
- U pacientů s velkým sklonem k tvorbě kalcifikací.

Pokud se objeví počáteční příznaky hyperkalciurie, dávka má být snížena nebo léčba přerušena.

Přípravek Kombi-Kalz má být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (riziko kalcifikace měkkých tkání) a má být sledován vliv na hladiny vápníku a fosfátu.

Přípravek Kombi-Kalzesmí být používán v případě těžké renální insuficience (viz bod 4.3).

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

Když dojde k užití 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 (viz bod 4.9).

Pomocné látky se známým účinkem

Částečně hydrogenovaný sójový olej

Tento léčivý přípravek obsahuje částečně hydrogenovaný sójový olej a může způsobit hypersenzitivní reakce (kopřivka, anafylaktický šok). Je proto kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na arašidy či sóju (viz bod 4.3).

Sacharóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí 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 vitaminem 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 z GIT).

Při souběžné terapii thiazidovými diuretiky se snižuje vylučování vápníku močí. Proto se doporučuje kontrolovat koncentrace vápníku v krvi.

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

Současné užití přípravku Kombi-Kalz může snižovat absorpci a účinnost přípravků obsahujících železo, fluoridy a estramustin. Mezi užitím přípravku Kombi-Kalz 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 vitaminu D.

Současné užívání glukokortikoidů může snižovat účinek vitaminu D.

Soli vápníku mohou snižovat absorpci zinku nebo stroncia. Proto se přípravky s obsahem zinku nebo stroncia musí užívat s odstupem alespoň dvou hodin od podání přípravků s vápníkem.

Dále jsou možné interakce s potravinami obsahujícími kyselinu šťavelovou, fosfáty nebo kyselinu fytovou (špenát, rebarbora, otruby, celozrnné potraviny). Pacienti, kteří užívají přípravek Kombi-Kalz, nemají souběžně konzumovat tyto potraviny, protože absorpce vápníku může být snížena.

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 vitaminu D₃ a riziko preeklampsie u nižších dávek vitaminu D₃. Trvalá hyperkalcemie byla spojena s nežádoucími účinky na vyvíjející se plod. Během těhotenství denní doplňkový příjem nemá překročit 1500 mg u vápníku a 600 IU u cholekalciferolu (vitamin D) pro prevenci nedostatku vápníku a vitaminu D.

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

U člověka byly vysoké dávky vitamínu D během těhotenství 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

Kombi-Kalz se nemá užívat k prevenci deficiencie vitamínu D u kojících žen, protože doporučená denní dávka vitamínu D je 600 IU. Kombi-Kalz je možno užívat v období kojení v případě deficiencie vápníku a vitamínu D.

Vápník a vitamin D přecházejí do mateřského mléka, ale při terapeutické dávce (1000 mg/880 IU) přípravku Kombi-Kalz se neočekávají žádné účinky na dítě.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kombi-Kalz nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou řazené dle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: 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 ($< 1/10\,000$), 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

Není známo: milk-alkali syndrom (viz bod 4.9)

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: pruritus, urtikarie, 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 významné hyperkalcemie. Riziko rozvoje hyperkalcemie a hyperkalciurie při terapii přípravkem Kombi-Kalz lze hodnotit jako velmi malé, nelze ho však vyloučit, pokud se jedná o dlouhodobou léčbu. Předávkování může vést k hypervitaminóze a hyperkalcemii. Příznaky hyperkalcemie mohou zahrnovat renální projevy (polyurie, žízeň, ledvinové kameny, nefrokalcinóza, renální selhání), gastrointestinální projevy (zácpa, nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha), změny ve funkci CNS a neuromuskulární poruchy (bolest hlavy, deprese, psychóza, podrážděnost, somnolence, zmatenost, svalová slabost), kardiovaskulární projevy (hypertenze, arytmie) a kostní projevy (osteoporóza, kostní bolest). Extrémní hyperkalcemie může vést ke kómatu a smrti. Trvale vysoké hladiny vápníku mohou vést k nevratnému poškození ledvin a kalcifikaci měkkých tkání.

Milk-alkali syndrom se může objevit u pacientů, kteří užívají velké množství vápníku s absorbovatelnou zásadou. Příznaky jsou časté nutkání močit, nepřestávající bolest hlavy, pokračující ztráta chuti k jídlu, nauzea nebo zvracení, neobvyklá únava, popřípadě slabost, hyperkalcemie, alkalóza a poškození ledvin.

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, vitaminem 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; vápník, kombinace s vitaminem D a/nebo jinými léčivy; ATC kód: A12AX

Vitamin D koriguje nedostatečný příjem vitaminu D. Zvyšuje intestinální absorpci vápníku a jeho vazbu na kostní tkáň. Vápník koriguje nedostatečný přísun vápníku potravou. Obecně doporučená dávka vápníku u starších osob je 1 500 mg/den a optimální množství vitaminu D je 500-1000 IU/den. Vápník a vitamin D upravují sekundární hyperparatyreózu jako jednu z příčin stařecké osteoporózy. Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované, osmnáctiměsíční studii, která zahrnovala 3270 žen ve věku 84 ± 6 let, s nízkým příjmem vápníku potravou, byla zkoumána suplementace cholekalciferolem (800 IU denně) plus vápníkem (1,2 g denně). Bylo zjištěno významné snížení sekrece parathormonu. Analýzou populace intent-to-treat (tj. populace podle původního léčebného záměru) bylo po 18 měsících zjištěno ve skupině pacientek užívajících vápník a vitamin D 80 (5,7 %) fraktur celkového proximálního femuru, ve skupině pacientek užívajících placebo 110 (7,9 %) fraktur celkového proximálního femuru ($p = 0,004$). V podmínkách této studie tedy bylo aplikací vápníku a vitaminu D u 1387 žen zabráněno 30 frakturám celkového proximálního femuru. Po 36 měsících následného

sledování byla zaznamenána nejméně jedna fraktura celkového proximálního 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. Absorbuje 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-hydroxycholecalciferol (kalcidiol), druhá hydroxylace (na dihydroxycholecalciferol, kalcitriol) nastává v ledvinách a je regulována parathormonem. Vitamin D a jeho metabolity jsou v krevní plazmě vázány na specifické transportní proteiny. Plazmatický poločas cholecalciferolu 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 myši, potkanů a králíků malformace (defekty skeletu, mikrocefalie, srdeční vývojové vady).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan draselný, sodná sůl sacharinu, natrium-cyklamát, 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), sacharóza, částečně hydrogenovaný sójový olej, želatina, kukuřičný škrob.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáček papír/Al/ PE, krabička.

Velikost balení: 10 sáčků, 20 sáčků, 30 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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

30. 1. 2025