

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ROCALTROL® Roche 0.25 µg - capsules
РОКАЛТРОЛ Roche 0.25 µg - капсули

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11376/09.08.05

2 КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

679/26.07.05 *Milena*

Една капсула съдържа 0.25 µg calcitriol като лекарство вещество.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, бяло/червено

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- остеопороза в постменопауза
- бъбречна остеодистрофия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, особено при болни на хемодиализа
- постоперативен хипопаратиреоидизъм
- идиопатичен хипопаратиреоидизъм
- псевдохипопаратиреоидизъм
- витамин D-зависим рахит
- витамин D-резистентен рахит с хипофосфатемия

4.2 Дозировка и метод на приложение

Капсулите трябва да се преглъщат цели, за предпочитане след хранене, с течност.

Оптималната дневна доза на calcitriol трябва да бъде внимателно определена за всеки пациент въз основа на нивото на серумния калций.

Лечението трябва винаги да се започва от най-ниската възможна доза и не трябва да се увеличава без да се проследява внимателно серумния калций.

По време на стабилизиращата фаза на лечение с calcitriol серумните нива на калция трябва да се проверяват най-малко два пъти седмично. Когато се определи оптималната доза, нивата на серумния калций трябва да се проверяват всеки месец (допълнителна информация за отделните показания е дадена по-долу).

Пробите за изследване на серумния калций трябва да се вземат без турникет.

Веднага след като серумните нива на калция достигнат 1 mg/100 ml (250 µmol/l) или над нормата (9 до 11 mg/100 ml или 2250-2750 µmol/l) или серумният креатинин



се повиши над 120 $\mu\text{mol/l}$, лечението трябва да се прекрати до нормализиране на калциевите нива.

По време на периода на хиперкалциемия нивата на серумния калций и фосфор трябва да се определят ежедневно. Когато се достигнат нормални нива, лечението може да продължи с дневна доза по-ниска с 0.25 μg от прилаганата преди. Трябва да се изчисли дневния прием на калций с диетата и, когато е необходимо, да се коригира приема.

Предпоставка за оптимална ефективност на calcitriol е адекватният, но не прекомерен дневен прием на калций (при възрастни приблизително 800 mg дневно). Може да се наложи приложението на калциеви добавки.

Поради подобрената резорбция на калций в стомашно-чревния тракт, някои пациенти, лекувани с calcitriol, може да се поддържат на по-нисък калциев прием. При пациентите с тенденция към развитие на хиперкалциемия може да се наложи приемане само на ниски дози калций или да не се прилагат добавки въобще.

Общият дневен прием на калций (т.е. от храната и, където е приложимо, от лекарства) трябва да бъде средно приблизително 800 mg и не трябва да надхвърля 1000 mg.

- **Остеопороза в постменопауза**

0.25 μg calcitriol два пъти дневно.

Нивата на серумния калций и креатинина трябва да се определят след 4 седмици, след 3 и 6 месеца и след това през интервали от 6 месеца.

- **Бъбречна остеодистрофия (пациенти на диализа)**

Началната дневна доза е 0.25 μg . При пациенти с нормални или само леко намалени серумни нива на калций, може да са достатъчни дози от 0.25 μg през ден. Ако за 2-4 седмици лечение не се постигне задоволителен отговор в биохимичните показатели и клиничните прояви на заболяването, дневната доза може да се увеличи с 0.25 μg дневно през интервали от 2 до 4 седмици. През този период серумните нива на калция трябва да се определят най-малко два пъти седмично. При повечето пациенти отговор се постига при дози между 0.5 и 1.0 μg дневно.

За допълнителна информация относно другите мерки, които може да са необходими, виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

- **Хипопаратиреоидизъм и рахит**

Препоръчваната начална доза е 0.25 μg дневно, приемана сутрин. Ако не се наблюдава задоволителен отговор на биохимичните показатели и клиничните прояви на заболяването, дозата може да се увеличи през интервал от 2 до 4 седмици. През този период серумните нива на калция трябва да се определят най-малко два пъти седмично.

Понякога при пациенти с хипопаратиреоидизъм се наблюдава малабсорбция. Поради това може да са необходими по-високи дози Rocaltrol.

Когато се предписва calcitriol на бременни жени с хипопаратиреоидизъм, трябва да се има предвид, че през втората половина на бременността може да се



необходима по-висока доза. Дозата трябва да се намали след раждането или по време на кърменето.

- **Пациенти в напреднала възраст**

При пациенти в напреднала възраст няма нужда от коригиране на дозата. Трябва да се спазват общите препоръки за проследяване на серумния калций и креатинина.

Интермитентно лечение (пулсова терапия)

При някои пациенти, които не отговарят на продължително лечение, интермитентното лечение с calcitriol 2-3 пъти седмично е било успешно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към calcitriol или други вещества от същата терапевтична категория (витамин D или метаболити) или към някое от помощните вещества.
- Всички заболявания, свързани с хиперкалциемия.

Употреба при деца

Опитът с употреба на calcitriol при деца под 3-годишна възраст или на диализа е все още недостатъчен. Във всеки отделен случай трябва да се прецени потенциалната полза по отношение на възможните рискове.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Съществува тясна зависимост между лечението с calcitriol и развитието на хиперкалциемия. Рязко повишаване на приема на калций в резултат на промени в диетата (напр. повишена консумация на млечни продукти) или неконтролирано приемане на калциеви продукти може да отключи хиперкалциемия.

Пациентите и техните семейства трябва да се уведомят, че стриктното спазване на предписаната диета е задължително и трябва да се инструктират да разпознават симптомите на хиперкалциемия.

Обездвижени пациенти, напр. болни, които са претърпели операция, са особено изложени на риск от хиперкалциемия.

Calcitriol повишава нивата на неорганичните фосфати в серума. Въпреки че това е желано при пациенти с хипофосфатемия, необходимо е внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност поради опасност от ектопично калцифициране.

В такива случаи фосфатите в плазмата трябва да се поддържат на нормално ниво (2-5 mg/100 ml или 0.65-1.62 mmol/l) чрез перорално приложение на подходящи фосфат-свързващи средства и ниско фосфатна диета.

Тъй като calcitriol е най-активният наличен метаболит на витамин D, по време на лечението с calcitriol не трябва да се предписват други продукти с витамин D. По този начин може да се предотврати развитието на хипервитаминоза.



Ако пациентът премине от ergocalciferol (витамин D₂) на calcitriol, може да са необходими няколко месеца докато нивата на ergocalciferol в кръвта се върнат до изходното си ниво (виж също 4.9. Предозиране).

Дневният прием на калций с диетата трябва да се изчислява и при нужда да се коригира. Указанията относно диетата, особено тези, които се отнасят до допълнителния прием на калций, трябва стриктно да се спазват, като се избягва приема на калций-съдържащи добавки, които се продават без рецепта.

Пациенти с нормална бъбречна функция, които приемат calcitriol, трябва да избягват дехидратация. Трябва да се поддържа достатъчен прием на течности.

Пациентите с витамин D-резистентен рахит (фамилен хипофосфатемичен рахит) трябва да продължат терапията с фосфати. Трябва обаче да се има предвид, че calcitriol може да стимулира чревната абсорбция на фосфати и така да промени необходимостта от добавяне на фосфати. Необходимите редовни лабораторни изследвания включват определяне нивата на калция, фосфора и магнезия в серума, алкалната фосфатаза и количеството на калция и фосфатите в 24-часова урина. По време на стабилизиращата фаза на лечението с calcitriol серумните нива на калция трябва да се проверяват най-малко два пъти седмично (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение).

Пациенти с бъбречна остео дистрофия:

- Предпоставка за оптимална ефективност на calcitriol е адекватният прием на калций (при възрастни около 800 мг дневно). При необходимост, може да се предпишат калциеви добавки. При едновременно приложение на фосфат-свързващи средства (напр. алуминиев хидроксид) трябва да се поддържа субнормално ниво на серумните фосфати. Необходима е редовна проверка на серумните фосфати.
- Поради подобрената резорбция на калция от стомашно-чревния тракт някои пациенти, лекувани с calcitriol, може да намалят приема на калций.
- Пациенти, склонни към хиперкалциемия, може да се нуждаят от ниски дози калций или въобще да нямат нужда от добавки.

4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие

Тъй като calcitriol е един от най-активните метаболити на витамин D₂, витамин D и неговите производни не трябва да се прилагат едновременно с calcitriol, за да се избегнат възможните адитивни ефекти и хиперкалциемията.

Едновременното лечение с тиазидни диуретици увеличава риска от хиперкалциемия. Трябва да се внимава при приложение на calcitriol при пациенти, подложени на лечение с дигиталисови продукти, тъй като хиперкалциемията при такива пациенти може да причини аритмии.

Отношения на функционален антагонизъм съществуват между аналозите на витамин D, които засилват калциевата резорбция, и кортикостероидите, които я подтискат.



Магнезий-съдържащи лекарства (напр. антиациди) не трябва да се прилагат едновременно при пациенти на хронична хемодиализа, защото това може да предизвика хипермагнезиемия.

Тъй като calcitriol повлиява фосфатния транспорт в червата, бъбреците и костите, дозировката на фосфат-свързващите средства трябва да се коригира в съответствие със серумните фосфатни концентрации (нормални стойности: 2-5 mg/100 ml или 0.65-1.62 mmol/l).

Пациентите с витамин D-резистентен рахит (фамилен хипофосфатемичен рахит) трябва да продължат пероралната терапия с фосфати. Трябва обаче да се има предвид, че calcitriol може да стимулира чревната абсорбция на фосфатите и поради това да се наложи коригиране на дозата на фосфатните добавки.

Може да са необходими по-високи дози calcitriol, ако едновременно се прилагат ензимни индуктори като барбитурати или противогърчови средства.

Colestyramine може да намали чревната резорбция на мастно-разтворимите витамини и по този начин на влоши чревната резорбция на calcitriol.

4.6 Бременност и кърмене

Сублетални перорални дози на витамин D са предизвикали суправалвуларна аортна стеноза при фетуси на бременни зайци. Няма данни, които да дават основание да се предположи, че витамин D е тератогенен за хора дори във високи дози. Calcitriol трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза надхвърля възможния риск за плода.

Може да се приеме, че екзогенният calcitriol преминава в кърмата. С оглед на възможността от хиперкалциемия на майката и от нежелани реакции при кърмачетата майките могат да кърмят по време на лечение с calcitriol при положение, че серумните нива на калций при майката и плода се проследяват (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Броят на нежеланите ефекти, съобщени през многото години на клинична употреба, е малък за всички показания. Всеки нежелан ефект, включително хиперкалциемия, възниква много рядко.

Възникването на нежелани ефекти на calcitriol е по-вероятно, когато дозата надвишава индивидуалните нужди.

Тъй като calcitriol действа като витамин D, нежеланите ефекти, които може да възникнат, са подобни на тези, наблюдавани при предозиране на витамин D.



синдром на хиперкалциемия или калциева интоксикация (в зависимост от тежестта и продължителността на хиперкалциемията), който може да се придружава с повишен серумен креатинин. Понякога се появяват остри симптоми като анорексия, главоболие, повръщане и запек. Може да се развият хронични симптоми като дистрофия, сетивни нарушения, фебрилитет с жажда, полиурия, дехидратация, апатия, спиране на растежа и инфекции на пикочните пътища.

Поради краткото биологично време на полуелиминиране на calcitriol, фармакокинетичните изследвания са показали нормализиране на повишените нива на серумния калций до няколко дни след преустановяване на лечението или намаляване на дозата, т.е. много по-бързо отколкото при лечение с производни на витамин D₃.

При едновременно възникване на хиперкалциемия и хиперфосфатемия над 6 mg/100 ml или над 1.9 mmol/l може да се развие калцификация на меките тъкани. Тя може да се установи рентгенографски.

При пациенти с нормална бъбречна функция хроничната хиперкалциемия може да бъде свързана с повишен серумен креатинин.

При чувствителни пациенти може да се развият реакции на свръхчувствителност.

4.9 Предозиране

Тъй като calcitriol е производно на витамин D, симптомите при предозиране са същите както при предозиране на витамин D.

Приемането на високи дози калций и фосфати заедно с calcitriol може да предизвика подобни симптоми. Високо ниво на калция в диализната течност може да допринесе за развитие на хиперкалциемия.

Симптоми

- на остра интоксикация с витамин D: анорексия, главоболие, метален вкус, повръщане, запек, нарушения на сърдечния ритъм, болка в мускулите и костите, нарушения на съзнанието и психически симптоми.
- на хронична интоксикация с витамин D: дистрофия (слабост, загуба на тегло), сензорни нарушения, възможен фебрилитет с жажда, полиурия, дехидратация, апатия, спиране на растежа и инфекции на пикочните пътища. Хиперкалциемията се проявява с метастатични калцификати на бъбречната кора, миокарда, белите дробове и панкреаса.

Лечение

Стомашна промивка или предизвикване на повръщане, прилагане на течен парафин, многократно определяне на серумния калций. Ако повишените нива на калция персистират, може да се приложат фосфати и кортикостероиди и да се предприемат мерки за предизвикване на адекватна диуреза.



За лечението на безсимптомната хиперкалциемия виж 4.2. Дозировка и метод на приложение.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Calcitriol е един от най-важните активни метаболити на витамин D₃. Нормално той се образува в бъбреците от неговия прекурсор, 25-hydroxcholecalciferol (25-НСС). Ендогенната продукция на calcitriol обикновено е 0.5-1.0 µg дневно и е най-голяма в периоди на засилена костен растеж (напр. при растеж или бременност). Calcitriol засилва чревната резорбция на калция и регулира костната минерализация.

Ключовата роля на calcitriol в регулиране на калциевата хомеостаза, което включва стимулиране на остеобластната активност на скелета, е фармакологичната основа за терапевтичния му ефект при остеопороза.

В едно 3-годишно отворено проучване на 619 жени с постменопаузална остеопороза е наблюдавано намаление на честотата на фрактурите след най-малко 2 години на лечение. Този ефект е наблюдаван при пациентки, които са имали до пет вертебрални фрактури в началото на проучването.

При пациенти с изразено бъбречно увреждане, особено при болни на хронична хемодиализа, синтезата на ендогенния calcitriol постоянно намалява и може да се прекрати напълно. Този дефицит играе ключова роля в началото на бъбречната остео дистрофия.

При пациенти с бъбречна остео дистрофия пероралното приложение на calcitriol нормализира чревната резорбция на калция и спомага за нормализирането или намалението на повишената алкална фосфатаза в серума и серумните концентрации на паратироидния хормон. Той облекчава костната и мускулната болка и коригира хистологичните промени, които възникват при фиброзната остеоит и другите минерализационни дефекти.

При пациенти с постоперативен хипопаратиреоидизъм, идиопатичен хипопаратиреоидизъм или псевдохипопаратиреоидизъм хипокалциемията и клиничните ѝ прояви се облекчават от лечението с calcitriol.

При пациенти с витамин D-зависим рахит серумните нива на calcitriol са ниски или липсват. Тъй като ендогенната продукция на calcitriol в бъбреците е недостатъчна, трябва да се обмисли заместителна терапия с calcitriol. При пациенти с витамин D-резистентен рахит и хипофосфатемия, при които плазмените нива на calcitriol са намалени, лечението с calcitriol намалява тубулното елиминиране на фосфатите и при едновременно лечение с фосфати, нормализира костното развитие.

Освен това лечението с calcitriol е било полезно при пациенти с различни други форми на рахит, напр. във връзка с неонатален хепатит, билиарна атрезия, цистиноза и дефицит на калций и витамин D в диетата.



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Calcitriol се абсорбира бързо в червата. Максимални серумни концентрации след еднократна перорална доза от 0.25-1.0 µg calcitriol са постигнати до 3-6 часа.

След многократно приложение серумните нива на calcitriol достигат равновесно състояние до 7 дни в зависимост от дозата на приложения calcitriol.

Разпределение

След еднократна перорална доза от 0.5 µg calcitriol средната серумна концентрация на calcitriol се е повишила в сравнение с изходното ниво с 40.0 ± 4.4 pg/ml до 60.0 ± 4.4 pg/ml след два часа и след това е спаднала до 53.0 ± 6.9 pg/ml след четири часа, до 50.0 ± 7.0 pg/ml след осем часа, до 44.0 ± 4.6 pg/ml след дванадесет часа и до 41.5 ± 5.1 pg/ml след 24 часа.

По време на транспортирането в кръвта calcitriol и други метаболити на витамин D се свързват със специфични плазмени протеини.

Може да се приеме, че екзогенният calcitriol преминава от майчината кръв в кръвния ток на плода и в кърмата.

Метаболизъм

calcitriol

Идентифицирани са няколко метаболита на calcitriol, всеки от които осъществява различни ефекти на витамин D: $1\alpha,25$ -dihydroxy-24-охо-cholecalciferol, $1\alpha,23,25$ -trihydroxy-24-охо-cholecalciferol, $1\alpha,24R,25$ -trihydroxycholecalciferol, $1\alpha,25R$ -dihydroxycholecalciferol-26, 23S-lactone, $1\alpha,25S,26$ -trihydroxycholecalciferol, $1\alpha,25$ -dihydroxy-23-охо-cholecalciferol, $1\alpha,25R,26$ -trihydroxy-23-охо-cholecalciferol и 1α -dihydroxy-23-carboxy-24,25,26,27-tetranorcholecalciferol.

Елиминиране

Времето на полуживот на calcitriol от серума е между 5 и 10 часа. Фармакологичният ефект на еднократна доза calcitriol обаче продължава 3 до 5 дни. Calcitriol се екскретира с жлъчката и се подлага на enterohepatalна циркулация. След интравенозно приложение на белязан calcitriol на здрави доброволци около 27% от радиоактивността се открива във фекалиите и около 7% в урината след 24 часа. След перорално приложение на 1 µg белязан calcitriol на здрави доброволци, приблизително 10% от общата радиоактивност се открива в урината в рамките на 24 часа.

На шестия ден след венозното приложение на белязан calcitriol средната кумулативна екскреция е била 16% в урината и 49% във фекалиите.

При пациенти с нефротичен синдром или болни, подложени на хемодиализа, серумните нива на calcitriol са били намалени и времето до достигане на максимални нива е било удължено.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След еднократно приложение на животни средната летална доза е била 1.35-3.9 mg/kg. При 6-месечни изследвания на токсичността при плъхове и кучета еднократна дневна доза от 20 ng/kg дневно (два пъти повече от обичайната терапевтична доза при хора) са наблюдавани леки признаци на токсичност.



проява на продължителна хиперкалциемия. При 80 ng/kg тези признаци са били по-изразени.

При два теста *in vitro* не е намерен мутагенен ефект на calcitriol. Допълнителни тестове за мутагенност не са правени. Не са провеждани изследвания за канцерогенност.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

16 µg butylated hydroxyanisole, 16 µg butylated hydroxytoluene, fractionated coconut oil, gelatin, glycerol, hydrolyzed starch, colouring agents (E 171, E161 g).

6.2 Несъвместимост

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Кафяви стъклени бутилки: да не се съхраняват при температура над 30°C. Да се пази от светлина.

Блистерни опаковки: да не се съхранява при температура над 25°C. Да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от кафяво стъкло с пластмасова запушалка на винт или блистерна опаковка от PVC фолио и покривно фолио от алуминий, покрито с винилакрилна смола.

Размер на опаковките: 30 и 100 капсули.

6.6 Инструкции за употреба и работа и изхвърляне на продукта

Не е приложимо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20020925



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

29.03.1994, подновяване – 20.11.2002

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

м. февруари, 2001 г.

11. РЕЖИМ НА ОТПУСКАНЕ

Само по лекарско предписание, да се отпуска само от фармацевт

