
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ



 1

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Rocaltrol 0,25 микрограми капсули.

Rocaltrol 0,5 микрограми капсули.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја капсула содржи 0,25 микрограми на calcitriol.

Секоја капсула содржи 0,5 микрограми на calcitriol.

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Меки капсули.

Rocaltrol 0,25 микрограми капсули: На едниот крај капсулите се кафеаво-портокалови до црвено-портокалови по боја, а на другата страна бело до сиво-жолти или сиво-портокалови по боја.

Rocaltrol 0,5 микрограми капсули: И двата краја се кафеаво-портокалови до црвена-портокалови нетранспарентно.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Rocaltrol е индициран за корекција на нарушен метаболизам на калциум и фосфати кај пациенти со ренална остеодистрофија.

Rocaltrol исто така е индициран за лекување на утврдена остеопороза во постменопауза.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозата на Rocaltrol мора внимателно да се одреди за секој пациент поединечно врз основа на биолошкиот одговор со цел да се избегне хиперкалциемија.

Ефикасноста на лекувањето во еден дел зависи и од соодветниот дневен внес на калциум, кој што треба да се зголеми со промена во исхраната или со суплементи ако тоа е неопходно. Капсулите треба да се проголтаат со малку вода.

Возрасни

Ренална остеодистрофија

Почетната дневна доза изнесува 0,25 mcg од лекот Rocaltrol. Кај пациенти со нормално или малку ниско ниво на калциум во серум се употребува доза од 0,25 mcg секој втор ден. Доколку биохемиските параметри и клиничката слика на болеста не покажуваат задоволителен одговор во период од 2-4 недели, дневната доза може да се зголеми за 0,25 mcg во интервали од две до четири недели. За време на овој период нивото на калциум во серумот потребно е да се одредува барем два пати дневно. Ако нивото на калциум во

серумот се зголеми за 1 mg/100 ml (250 μ mol/l) над нормалните вредности (од 9 до 11 mg/100 ml или 2250 – 2750 μ mol/l), или ако нивото на креатинин во серумот се зголеми за повеќе од 120 μ mol/l, лекувањето со Rocaltrol мора веднаш да се прекине се до нормализација на нивото на калциум. Повеќето пациенти одговараат на доза помеѓу 0,5mcg и 1,0 mcg дневно. Видете дел 4.5 за детали во прилагодување на дозата поврзана со интеракции со лекови.

Перорална пулсна терапија со Rocaltrol со почетна доза од 0,1 mcg/kg неделно поделена на две или три еднакви дози дадени на крајот од дијализата се покажале ефикасни дури и кај пациенти со остео дистрофија отпорна на континуирана терапија. Не треба да се надмине максималната вкупна кумулативна доза од 12 mcg неделно.

Остеопороза во постменопауза

Препорачаната доза на Rocaltrol изнесува 0,25 mcg два пати на ден.

Нивото на калциум и креатинин во серумот треба да се одредуваат после 1 месец, 3 месеци и 6 месеци, а потоа во интервали од 6 месеци.

Постари пациенти

Клиничките искуства со Rocaltrol кај постари пациенти покажуваат дека препорачаната доза за помлади пациенти може да се даде без притоа да се јават несакани последици.

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на calcitriol капсулите кај деца не се доволно испитани за да можат да се дадат препораки за дозирање. Податоците за употреба на calcitriol капсули кај педијатриски пациенти се ограничени.

Rocaltrol капсулите се наменети само за перорална администрација.

4.3 Контраиндикации

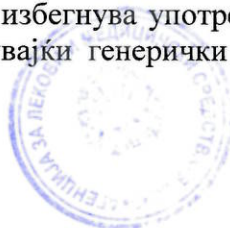
Rocaltrol е контраиндициран:

- Кај сите болести кои се поврзани со хиперкалциемија
- Кај сите пациенти со докази за метастазирана калцификација
- Кај пациентите со утврдена пречувствителност на calcitriol (или лекови од иста група) или кон некој од составните ексципиенси
- Ако постои доказ за токсичност на витамин Д.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Забележана е блиска поврзаност помеѓу лекувањето со calcitriol и појавата на хиперкалциемија.

За време на лекувањето со лекот Rocaltrol треба да се избегнува употреба на сите други соединенија на витамин Д и нивни деривати, вклучувајќи генерички соединенија или додатоци на исхрана кои што се “богати” со витамин Д.



Наглото зголемување на внесот на калциум како резултат на промени во исхраната (на пример зголемено конзумирање на млечни производи) или неконтролиран внес на препарати со калциум може да предизвика хиперкалциемија. Пациентите и нивните семејства мора да бидат предупредени дека мора строго да се придржуваат до пропишаната исхрана и треба да им се објасни како да ги препознаат симптомите на хиперкалциемијата.

Ако нивото на калциум во серумот се зголеми до 1 mg/100 ml (250 μ mol/l) над нормалната вредност (9-11 mg/100 ml, или 2250-2750 μ mol/l), или дојде до зголемување на креатинин во серумот до >120 μ mol/l, терапијата со Rocaltrol треба веднаш да се прекине се додека не се постигне нормално ниво на калциум во серумот (видете дел 4.2).

Имобилизираните пациенти, на пример оние кои биле оперирани, посебно се изложени на ризик од појава на хиперкалциемија.

Calcitriol предизвикува зголемување на нивото на неоргански фосфати во серумот. Ова е посакуван ефект кај пациенти со хипофосфатемија, но особено треба да се внимава кај пациенти со ренални оштетувања поради опасност од ектопична калцификација. Кај вакви случаи, нивото на фосфати во плазмата треба да се одржи на нормално ниво (2-5 mg/100 ml или 0,65-1,62 mmol/l) преку перорална апликација на соодветни лекови кои врзуваат фосфати и исхрана со мала количина на фосфати.

Не треба да се дозволи производот на концентрациите на калциум и фосфатите ($\text{Ca} \times \text{P}$) во серумот да ја надминат вредноста од 70 mg^2/dl^2 .

Пациентите со рахитис резистентен на витамин Д (наследна хипофосфатемија) кои биле лекувани со Rocaltrol мора да продолжат со нивното перорално лекување со фосфати. Меѓутоа, треба да се земе во предвид дека Rocaltrol може да предизвика стимулација на апсорпција на фосфати во тенкото црево и да ја промени потребата за надоместување на администрирани фосфати.

Бидејќи calcitriol е најефикасен расположив метаболит на витаминот Д, не треба да се препишува ниту еден друг препарат на витамин Д за време на терапијата со Rocaltrol за да се избегне појава на хипервитаминоза Д.

Доколку лекувањето на пациентите со ergocalciferol (витамин Д₂) се замени со calcitriol, можеби ќе бидат потребни неколку месеци за да се врати нивото на ergocalciferol на нормална вредност, со што се зголемува ризикот од хиперкалциемија (видете дел 4.9).

Пациентите со нормална функција на бубрезите кои земаат Rocaltrol треба да избегнуваат дехидратација. Потребно е да се одржува внес на доволно количество на течност.

Кај пациенти со нормална функција на бубрезите, хроничната хиперкалциемија може да биде поврзана со зголемено ниво на креатинин во крвта.

Rocaltrol капсулите содржат сорбитол. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост кон фруктоза не смеат да употребуваат Rocaltrol капсули.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Потребно е строго придржување кон упатствата за исхрана, особено оние кои се поврзани со употреба на калциум за надоместување и да се избегнува неконтролиран внес на додатни производи со калциум.

Истовремено лекување со тиазидни диуретици го зголемува ризикот од појава на хиперкалциемија. Дозата на calcitriol мора претпазливо да биде одредена кај пациенти кои се лекуваат со дигиталис, бидејќи хиперкалциемијата кај овие пациенти може да предизвика преципитат на срцева аритмија (видете во делот 4.4).

Постои функционален антагонизам помеѓу аналозите на витамин Д, кои ја стимулираат апсорпцијата на калциум и кортикостероидите кои ја инхибираат.

Препарати кои содржат магнезиум (пр. антациди) може да предизвикаат хипермагнезиемија и затоа пациенти кои се на хронична ренална дијализа не треба да ги земаат за време на терапијата со Rocaltrol.

Бидејќи Rocaltrol исто така влијае врз транспортот на фосфати во цревата, бубрезите и коските, дозирањето на агенси кои ги врзуваат фосфатите мора да биде прилагодено во согласност со концентрацијата на фосфати во серум (нормални вредности: 2-5 mg/100 ml или 0,65 - 1,62 mmol/l).

Пациентите со рахитис резистентен на витамин Д (фамилијарна хипофосфатемија) треба да продолжат со перорална терапија на фосфати. Сепак, треба да се земе во предвид можното стимулирање на апсорпцијата на фосфати во тенкото црево предизвикано од calcitriol, бидејќи овој ефект може да ги промени потребите за дополнителни фосфати.

Секвестрантите на жолчната киселина вклучувајќи холестирамин и севеламер можат да ја намалат интестиналната апсорпција на витамините растворливи во масти и со тоа да ја отежнат апсорпцијата на calcitriol во тенкото црево.

4.6 Плодност, бременост и доење

Безбедноста на Rocaltrol за време на бременост не е утврдена.

Кај бремени зајаци со перорални дози на витамин Д блиски до фаталните, предизвикани се суправалвуларни стенози на аорта. Нема податоци кои укажуваат на тератогено дејство на витаминот Д кај луѓето, дури и кога се дава во високи дози. Rocaltrol треба да се користи за време на бременост, само доколку бенефитот го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Треба да се знае дека егзогениот calcitriol поминува во мајчиното млеко. Што се однесува до можноста за појава на хиперкалциемија кај мајката и за несаканите реакции кај доенчињата предизвикани од Rocaltrol, мајките можат да дојат во периодот додека земаат

Rocaltrol, само доколку се следат нивоата на калциум во серумот кај мајката и кај новороденчето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Врз основа на фармакодинамскиот профил на пријавени несакани настани, овој лек се смета за безбеден со мала веројатност за несакани ефекти кои би влијаеле на наведените активности.

4.8 Несакани дејства

Подолу наведените несакани реакции ги одразуваат искуствата од клиничките студии со Rocaltrol и искуствата после ставање на лекот во промет.

Најчесто пријавена несакана реакција била хиперкалциемија.

Несаканите реакции во табела 1 наведени се по органски систем и категорија на зачестеност дефинирана како:

Многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $<1/100$); невообичаено ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); многу ретко ($< 1/10\ 000$); непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Во рамки на секоја категорија на зачестеност несаканите реакции се наведени по опаѓачка низа според тежина.

Табела 1 Збирен опис на несакани реакции кај пациенти кои употребуваат Rocaltrol (calcitriol)

Органски систем	Многу често	Често	Невообичаено	Непознато
Нарушување на имунолошкиот систем				Пречувствителност, Уртикарија
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Хиперкалциемија		Намален апетит	Полидипсија, Дехидратација, Намалена телесна тежина
Психијатриски нарушувања				Апатија, Психијатриски нарушувања
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка		Мускулна слабост, сензорни нарушувања, поспаност
Нарушување на срцето				Аритмија
Нарушување на дигестивниот систем		Болка во абдомен, Мачнина	Повраќање	Констипација, Болка во горниот дел на абдомен, Паралитичен илеус
Нарушување на кожата и подкожното ткиво		Осип		Еритема, Пруритус
Нарушување на мускулоскелетен систем и сврзното ткиво				Застој во раст
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем		Инфекции на уринарниот тракт		Полиурија, Ноктурија
Општи нарушувања и				Калциноза, Пирексија,

реакции на место на употреба				Жед
Анализи			Зголемено ниво на креатинин во крвта	

Бидејќи calcitriol ја потенцира активноста на витаминот Д, може да се појават несакани ефекти слични на оние кои се утврдени при внес на прекумерни дози на витамин Д, или синдром на хиперкалциемија или интоксикација со калциум (зависно од тежината и времетраењето на хиперкалциемијата) (Видете дел 4.2 и 4.4). Повремените акутни симптоми вклучуваат: намален апетит, главоболка, гадење, повраќање, абдоминални болки или болки во горниот дел на абдомен и констипација.

Заради краткиот биолошки полуживот на calcitriol, фармакокинетските испитувања покажале нормализација на покачениот калциум во серум за неколку дена после прекинување на терапијата, односно многу побрзо отколку при лекување со деривати на витамин Д₃.

Можат да се развијат хронични симптоми како што се мускулна слабост, намалување на телесната тежина, нарушување на сетилата, треска со жед, полидипсија, полиурија, дехидратација, апатија, забавен раст и инфекции на уринарниот тракт.

При истовремена хиперкалциемија и хиперфосфатемија од $> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ или $> 1,9 \text{ mmol/l}$, може да се јави калциноза која може да се види на радиографски снимки.

Кај чувствителни пациенти може да се појават реакции на пречувствителност вклучувајќи осип, црвенило, чешање и уртикарија.

Нарушување на лабораториски наоди

Кај пациенти со нормална функција на бубрезите, хроничната хиперкалциемија може да биде поврзана со зголемување на креатининот во крвта.

Пост маркетинг

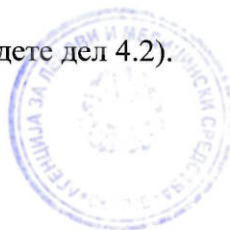
Бројот на несакани дејства пријавени во текот на клиничката употреба на Rocaltrol во период од 15 години за сите индикации е многу мал за секој индивидуален ефект, вклучувајќи хиперкалциемија, која се јавува со зачестеност од 0,001% или помалку.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници се повикуваат да пријавуваат секаков сомнеж за несакана реакција на лекот до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.Македонија.

4.9 Предозирање

Лекување на асимптоматска хиперкалциемија (видете дел 4.2).



Бидејќи calcitriol е дериват на витаминот Д, симптомите од предозирање се исти како при предозирање со витамин Д. Внесување на големи дози на калциум и фосфати заедно со Rocaltrol може да предизвика слични симптоми. Не треба да се дозволи производот на вредностите на калциум и фосфатите во серумот ($\text{Ca} \times \text{P}$) да ја надминат вредноста од $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Високо ниво на калциум во дијализатот може да допринесе за развивање на хиперкалциемија.

Акутни симптоми при интоксикација со витамин Д се: анорексија, главоболка, повраќање, констипација.

Хронични симптоми: дистрофија (слабост, губење на тежина), нарушувања на сетилата, можна треска со жед, полиурија, дехидратација, апатија, забавен раст и инфекции на уринарниот тракт. Како последица се јавува хиперкалциемија со метастатска калцификација на реналниот кортекс, миокардот, белите дробови и панкреасот.

Мерки кои треба да се превземат при случајно предозирање се следните: итна лаважа на желудникот или предизвикување на повраќање за да се спречи понатамошната апсорпција. Администрирање на течен парафин ја стимулира фекалната екскреција. Се препорачува повторно одредување на серумскиот калциум. Доколку и понатаму е зголемено нивото на калциум во серумот, треба да се аплицираат фосфати и кортикостероиди и да се превземат мерки за постигнување на адекватна диуреза.

Изразена хиперкалциемија ($> 3,2 \text{ mmol/l}$) може да доведе до бубрежна инсуфициенција, особено ако нивото на фосфати во крвта е нормално или зголемено заради оштетување на бубрежната функција.

Доколку се јави хиперкалциемија предизвикана од пролонгирано лекување, треба да се прекине лекувањето со Rocaltrol се додека нивото на калциум во плазмата не се врати на нормално ниво.

Враќање до нормално ниво на калциум во плазмата може да се забрза ако се применува исхрана која што е сиромашна со калциум. Потоа, може повторно да се почне лекувањето со Rocaltrol во помали дози или со исти дози, но со помалку фреквентни интервали за разлика од претходно.

Кај пациенти лекувани со периодична хемодијализа, може да се употребува дијализат со ниска концентрација на калциум. Високи нивоа на калциум во дијализатот може да допринесат за развој на хиперкалциемија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Calcitriol е најактивната позната форма на витамин Д₃ за потенцирање на интестиналниот транспорт на калциум. Физиолошки се формира во бубрезите од својот интермедиерен прекурсор, 25-hydroxycholecalciferol. Во физиолошки количества ја зголемува интестиналната апсорпција на калциумот и фосфатите и игра клучна улога во

регулацијата на коскената минерализација. Намаленото формирање на calcitriol при хронична бубрежна слабост допринесува до нарушен минерален метаболизам кој е карактеристичен за заболувањето.

Биолошките ефекти на calcitriol се посредувани преку рецепторот на витамин Д, јадрен хормонски рецептор кој се изразува во повеќето видови на клетки и функционира како лиганд активирачки фактор на транскрипција кој се врзува за специфични места на DNA со цел модифицирање на експресијата на целните гени.

Rocaltrol е синтетски препарат на calcitriol. Пероралната администрација на Rocaltrol кај пациенти со хронична бубрежна слабост се компензира со нарушена ендогена продукција на calcitriol која што е намалена кога гломеруларната филтрациона стапка ќе падне под 30 ml/min. Како резултат на тоа, интестиналната апсорпција на калциумот и фосфатите и последичната хипокалцемија се подобруваат, а со тоа ги менуваат знаците и симптомите на коскената болест.

Кај пациенти со утврдена остеопороза во менопауза, Rocaltrol ја зголемува апсорпцијата на калциумот, го зголемува нивото на циркуирачкиот calcitriol и ја намалува фреквенцијата на вертебралните фрактури.

Почетокот и прекилот на ефектите на Rocaltrol се многу побрзи во однос на другите деривати на витамин Д и затоа прилагодување на дозата може да се корегира што побрзо и што попрецизно. Ефектите од невнимателно предозирање може полесно да се корегираат.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Calcitriol брзо се апсорбира од тенкото црево. Највисоки концентрации во плазмата после еднакратна перорално администрирана доза од 0,25 до 1,0 µg на Rocaltrol се постигнува за време од 2-6 часа.

После една перорална доза на Rocaltrol од 0,5 µg кај здрави пациенти, просечната концентрација на calcitriol во серумот после 2 часа се зголемила од почетни вредности 40,0 ± 4,4 pg/ml на 60,0 ± 4,4 pg/ml, а потоа после 4 часа паднала на 53,0 ± 6,9 pg/ml, после 8 часа на 50,0 ± 7,0 pg/ml, после 12 часа на 44,4 ± 4,6 pg/ml и после 24 часа на 41,5 ± 5,1 pg/ml.

Дистрибуција

За време на транспорт низ крвта во физиолошки концентрации, calcitriol во главно се врзува за специфичен витамин Д врзувачки протеин, и во помала мера за липопротеините и албуминот. При повисоки концентрации на calcitriol во крвта, се чини дека специфичните плазма протеини се сатуирани, и се случува зголемено врзување за липопротеините и албуминот.

Метаболизам

Calcitriol се хидроксилира и оксидира во бубрезите и црниот дроб со помош на специфичен цитохром P450 изоензим; CYP24A1.



Идентификувани се неколку метаболити со различен степен на активност на витаминот Д.

Елиминација

Полувреме на елиминација на calcitriol од плазмата е помеѓу 5 до 8 часа. Сепак, фармаколошкиот ефект од поединечна доза на calcitriol трае најмалку 4 дена. Кинетиката на елиминација и апсорпција на calcitriol останува линеарна со многу широк опсег на доза се до вредност од 165 µg за единечна перорално администрирана доза.

Calcitriol се екскретира преку жолчката и може да подлежи на ентерохепатална циркулација.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Испитувањата за субхронична токсичност изведувани на стаорци и кучиња укажуваат дека calcitriol во перорални дози од 20 ng/kg/ден (доза која е двапати поголема од вообичаената доза кај луѓето) во тек на 6 месеци не предизвикуваат или предизвикуваат минимални несакани ефекти. Доза од 80 ng/kg/ден (доза која е осум пати поголема од вообичаената доза кај луѓето) во тек на 6 месеци предизвикува умерени несакани ефекти; првите пројавени промени се резултат на продолжената хиперкалциемија.

Испитувањата за репродуктивна токсичност кај стаорци укажуваат дека перорални дози до 300 ng/kg/ден (30 пати поголема од вообичаената доза кај луѓе) немале несакано дејство врз репродукцијата. Кај зајаци, биле забележани повеќекратни абнормалности на фетусот кај двете легла при перорално администрирана доза од 300 ng/kg/ден токсична за мајката и кај едно легло при доза од 80 ng/kg/ден, но не и при доза од 20 ng/kg/ден (доза која е двапати поголема од вообичаената доза кај луѓето). Иако не постоеле статистички значајни разлики помеѓу третираните групи и контролната група во однос на бројот на окотените легла или фетусите кои покажале абнормалности, не може да се исклучи можноста дека овие наоди биле резултат на администрирање на calcitriol.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсула

Бутилхидроксисол

Бутилхидрокситолуен

Триглицериди со средна должина на ланци

Обвивка на капсула

Желатин

Глицерол

Карион 83 (сорбитол, манитол, хидрогениран хидролизирани скроб)

Титаниум диоксид E171

Железо оксид црвен E172

Железо оксид жолт E172

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Да не се чува на температура над 25°C. Да се чува во оригинало пакување, а блистерите да се чуваат во надворешното пакување со цел да се заштитат од светлина и влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Непрозрачен PVC блистер кој содржи 30 капсули (3 x 10/ кутија).

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Не е применливо.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Rocaltrol caps 0,25 mcg: 11-1088/2

Rocaltrol caps 0,50 mcg: 11-1089/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение:

Rocaltrol caps 0,25 & 0,5 mcg: 12.08.2004

Датум на последно обновено одобрение:

Rocaltrol caps 0,25 & 0,5 mcg: 25.07.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2017 година



