

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ROCALTROL 0,25 mikrogramu měkké tobolky

ROCALTROL 0,50 mikrogramu měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rocaltrol 0,25 mikrogramu měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje calcitriolum 0,25 mikrogramu.

Rocaltrol 0,50 mikrogramu měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje calcitriolum 0,50 mikrogramu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Rocaltrol 0,25 mikrogramu měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje 2,87 – 4,37 mg sorbitolu.

Rocaltrol 0,5 mikrogramu měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje 2,87 – 4,36 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Popis přípravku:

Rocaltrol 0,25 mikrogramu - podlouhlé neprůhledné měkké želatinové tobolky, jedna polovina barvy hnědo-oranžové až červeno-oranžové, druhá polovina barvy bílé až šedo-žluté nebo šedo-oranžové, uvnitř čirá olejovitá téměř bezbarvá až slabě nažloutlá, slabě nahnědlá nebo slabě hnědo-nažloutlá tekutina

Rocaltrol 0,50 mikrogramu - podlouhlé neprůhledné měkké želatinové tobolky barvy hnědo-oranžové až červeno-oranžové, uvnitř čirá olejovitá téměř bezbarvá až slabě nažloutlá, slabě nahnědlá nebo slabě hnědo-nažloutlá tekutina

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rocaltrol je indikován k léčbě:

- diagnostikované postmenopauzální osteoporózy
- renální osteodystrofie u pacientů s chronickým selháním ledvin a především u těch, kteří podstupují dialyzační program
- hypoparatyreóza po chirurgických zákrocích
- idiopatické hypoparatyreózy
- pseudohypoparatyreózy

- vitamín D dependentní rachitis/osteomalacie
- rachitis/osteomalacie z nedostatku fosfátů, rezistentní na vitamín D.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné dávkovací doporučení

Optimální denní dávka přípravku Rocaltrol musí být uvážlivě stanovena pro každého pacienta na základě sérové koncentrace vápníku. Léčba by vždy měla být zahájena s nejnižší možnou dávkou přípravku a neměla by být zvyšována bez přesného stanovení sérové koncentrace vápníku.

Podmínkou pro optimální účinnost přípravku Rocaltrol je odpovídající, ale ne nadměrný příjem vápníku na začátku terapie. Přípravky obsahující vápník proto mohou být nezbytnými doplňky stravy těchto pacientů a mají být podávány dle lokálních doporučení.

Vzhledem ke zvýšené absorpci ze zažívacího traktu mohou být někteří pacienti, léčení přípravkem Rocaltrol, udržováni na nízkých dávkách příjmu vápníku. Pacienti, u nichž je předpoklad ke vzniku hyperkalcemie, budou potřebovat pouze nízké dávky vápníku nebo vůbec žádný aditivní vápník.

Monitorování pacienta

Během stabilizační fáze léčby přípravkem Rocaltrol mají být sérové koncentrace vápníku kontrolovány alespoň dvakrát týdně, po určení optimální dávky přípravku by měly být kontrolovány jednou měsíčně (nebo způsobem popsaným níže v kapitole *Speciální dávkovací instrukce*). Vzorky pro stanovení koncentrací vápníku by neměly být odebírány pomocí turniketu.

Jakmile sérové koncentrace vápníku stoupnou na hodnoty o 1 mg/100 ml (250 $\mu\text{mol/l}$) nad jeho normální koncentrace (9-11 mg/100 ml což odpovídá 2250-2750 $\mu\text{mol/l}$) nebo pokud hodnoty sérového kreatininu stoupnou na hodnoty vyšší než 120 $\mu\text{mol/l}$, podávání přípravku Rocaltrol by mělo být okamžitě přerušeno, dokud se neustaví normokalcémie.

Během hyperkalcemické periody, koncentrace sérového vápníku a fosfátů musí být stanovovány každý den. Po ustavení normálních koncentrací může být v léčbě přípravkem Rocaltrol pokračováno v dávce nižší o 0,25 mikrogramu než byla předchozí dávka. Je doporučeno určit denní příjem vápníku a tento upravit v případě potřeby.

Speciální dávkovací instrukce (dospělí)

Postmenopauzální osteoporóza:

Doporučená dávka přípravku Rocaltrol je 0,25 mikrogramu dvakrát denně.

Koncentrace sérového vápníku a kreatininu by měly být stanoveny ve 4. týdnu, 3. měsíci a 6. měsíci a potom v šestiměsíčních intervalech.

Renální dystrofie (dialyzovaní pacienti):

Počáteční dávka je 0,25 mikrogramu. U pacientů s normálními nebo jen lehce sníženými sérovými koncentracemi vápníku jsou dávky 0,25 mikrogramu zcela dostačující. Jestliže není uspokojivá odpověď v biochemických a klinických parametrech během 2 - 4 týdnů, může být dávka zvyšována o 0,25 mikrogramu/den ve 2 - 4 týdenních intervalech. Během tohoto období je nutné nejméně dvakrát týdně měřit sérovou koncentraci vápníku. Většina pacientů reaguje na dávku 0,5 - 1,0 mikrogramu denně.

Hypoparatyreóza a osteomalacie:

Doporučená počáteční denní dávka přípravku Rocaltrol je 0,25 mikrogramu/den, podávaná ráno. Není-li odpověď z hlediska biochemických parametrů a klinických projevů nemoci uspokojivá, dávka může být zvyšována ve 2 - 4 týdenních intervalech. Během této doby je nutné minimálně alespoň dvakrát týdně měřit sérovou koncentraci vápníku.

U pacientů s hypoparatyreózou bývá někdy zjišťována malabsorpce; v tomto případě bývá nutné vyšší dávkování přípravku Rocaltrol.

Pokud se lékař rozhodne předepsat Rocaltrol těhotné ženě s hypoparatyreózou, může být nutné zvýšit dávkování v průběhu druhé poloviny těhotenství, s následným snížením dávky po porodu a během kojení.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost podání kalcitriolu v tobolkách dětem nebyla dostatečně zkoumána, aby mohla být definována doporučení pro dávkování. Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se podávání kalcitriolu v tobolkách dětem.

Dávkování u starších pacientů:

Zvláštní dávkování přípravku Rocaltrol starším pacientům není nutné. Doporučeno je pravidelné sledování sérového vápníku a kreatininu.

Intermitentní terapie:

Bylo prokázáno že, perorální intermitentní terapie přípravkem Rocaltrol s úvodní dávkou 0,1 mikrogramu/kg/den, rozdělenou do dvou nebo tří dávek podávaných v noci, byla účinná i u pacientů nereagujících na průběžnou terapii přípravkem. Maximální celková kumulativní dávka 12 mikrogramů za týden by neměla být překročena.

4.3 Kontraindikace

Rocaltrol je kontraindikován:

- u všech onemocnění spojených s hyperkalcemií;
- u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku (nebo léky stejné skupiny) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- při prokázané toxicitě vitamínu D.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mezi léčbou kalcitriolem a rozvojem hyperkalcemie existuje úzká korelace.

Náhlé zvýšení příjmu vápníku jako výsledek změny složení stravy (například zvýšená konzumace mléčných výrobků) nebo nekontrolované užívání přípravků obsahujících vápník může indukovat hyperkalcemii. Pacienti a jejich rodiny mají být proto poučeni o nezbytnosti dodržování předepsané diety a mají být rovněž poučeni o příznacích hyperkalcemie.

Jakmile se koncentrace sérového vápníku zvýší na hodnoty o 1 mg/100 ml (250 μ mol/l) vyšší, než jsou normální koncentrace (9-11 mg/100 ml nebo 2250-2750 μ mol/l), nebo v případě vzestupu koncentrace sérového kreatininu na hodnoty vyšší než 120 μ mol/l, je třeba okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rocaltrol až do okamžiku ustavení normokalcémie (viz bod 4.2).

Nejvyššímu riziku vzniku hyperkalcemie jsou vystaveni imobilizovaní pacienti (například pacienti po operačním zákroku).

Kalcitriol zvyšuje sérové koncentrace anorganických fosfátů.

To je výhodné u pacientů s hypofosfatemii; pacienti s renálním selháním jsou však ohroženi ektopickými kalcifikacemi.

V takových případech má být koncentrace plazmatických fosfátů udržována v rozmezí normálních hodnot (2-5 mg/100 ml nebo 0,65-1,62 mmol/l) pomocí perorálního podávání vhodných látek vážících fosfáty a nízkofosfátovou dietou.

Součin hodnot sérového vápníku a fosfátu (Ca x P) by neměl překročit 70 mg²/dl².

Pacienti s rachitis rezistentní na vitamín D (familiární hypofosfatemie) léčení přípravkem Rocaltrol nesmí přerušit perorální terapii fosfáty.

Zároveň je však třeba vzít v úvahu možnou stimulaci intestinální absorpce fosfátů přípravkem Rocaltrol, protože tento účinek může ovlivnit potřebu fosfátové suplementace.

U pacientů s normální funkcí ledvin, kteří jsou léčení přípravkem Rocaltrol, je nutno zabránit možné dehydrataci podáváním odpovídajícího množství tekutin.

U pacientů s normální funkcí ledvin může být chronická hyperkalcemie spojená se zvýšením sérového kreatininu.

Tobolky přípravku Rocaltrol obsahují sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že kalcitriol je nejúčinnější dostupný metabolit vitamínu D, nemají být během léčby kalcitriolem předepisovány žádné další přípravky obsahující vitamín D, aby se zajistilo, že nedojde k hypervitaminóze D. Byl-li pacient převeden z terapie ergokalciferolem (vitamín D₂) na kalcitriol, může trvat i několik měsíců, než se koncentrace ergokalciferolu v krvi vrátí k původním hodnotám.

Aby se předešlo možným aditivním účinkům a hyperkalcemii, nesmí se během léčby přípravkem Rocaltrol podávat vitamín D ani jeho deriváty.

Měla by být přísně dodržována dietní doporučení, především týkající se suplementů vápníku, a je nutné se vyvarovat nekontrolovanému příjmu dalších přípravků s obsahem vápníku.

Současná terapie thiazidovými diuretiky zvyšuje riziko hyperkalcemie.

Dávkování kalcitriolu musí být u pacientů léčených digitalisem stanoveno opatrně, protože u těchto pacientů může hyperkalcemie způsobit srdeční arytmie (*viz bod 4.4*).

Mezi analogy vitamínu D a kortikosteroidy existuje vzájemný funkční antagonismus, kdy vitamín D vstřebávání vápníku podporuje a kortikosteroidy mu naopak brání.

Léky obsahující hořčík (například antacida) mohou způsobit hypermagnezémii a pacienti v dialyzačním programu by je proto neměli během terapie přípravkem Rocaltrol užívat.

Vzhledem k tomu, že přípravek Rocaltrol také ovlivňuje transport fosfátů ve střevech, ledvinách a kostech, musí být upravena dávka současně podávaných přípravků vázajících fosfáty podle hodnot sérové koncentrace fosfátů (normální hodnoty: 2-5 mg/100 ml, nebo 0,65-1,62 mmol/l).

Pacienti s rachitis rezistentní na vitamín D (familiální hypofosfatemie) by měli pokračovat v perorální terapii fosfáty. Zároveň je také nutno brát v úvahu možnou stimulaci střevní absorpce fosfátů kalcitriolem, protože tento účinek by mohl ovlivnit požadavky na celkový příjem fosfátů.

Podávání enzymových induktorů, jako jsou fenytoin nebo fenobarbital, může vést k urychlení metabolismu kalcitriolu, a tím ke snížení jeho sérové koncentrace. Pokud jsou takové léky podávány současně s kalcitriolem, mělo by být zváženo vyšší dávkování kalcitriolu.

Sekvestranty žlučových kyselin včetně kolestyraminu a sevelameru mohou snižovat střevní absorpci vitamínů rozpustných v tucích, a tím ovlivnit také střevní absorpci kalcitriolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Při perorálním podávání vysokých (téměř letálních) dávek vitamínu D březím králíků byla u plodů pozorována supravulární aortální stenóza. O teratogenitě u lidí, ani při velmi vysokých dávkách vitamínu D, neexistuje žádný důkaz. Rocaltrol by měl být v těhotenství podáván pouze, pokud přínos léčby pro matku převyší potenciální riziko pro plod.

Lze předpokládat průnik exogenního kalcitriolu do mateřského mléka. Vzhledem k možné hyperkalcemii u matky a nežádoucím účinkům na kojence je v případě, že kojící matky užívají Rocaltrol, nutno sledovat koncentrace sérového vápníku u matky i kojence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického profilu zaznamenaných nežádoucích účinků se předpokládá, že je přípravek Rocaltrol bezpečný a je nepravděpodobné, že by mohl negativně tyto činnosti ovlivňovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Nežádoucí účinky, jak jsou uvedeny níže, odrážejí zkušenosti z výzkumných studií s přípravkem Rocaltrol a zkušenosti z uvedení tohoto přípravku na trh.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hyperkalcemie.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a kategorií četností, které jsou definované podle následující úmluvy: 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). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Shrnutí nežádoucích účinků, které byly zaznamenány u pacientů užívajících přípravek Rocaltrol (kalcitriol)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita, kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalcemie		Snížení chuti k jídlu	Polydipsie, dehydratace, snížení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy				Apatie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		Svalová slabost, poruchy smyslového vnímání
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, nauzea	Zvracení	Zácpa, bolest horní části břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka		Erytém, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Růstová retardace
Poruchy ledvin a močových cest		Infekce močových cest		Polyurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Kalcinóza, pyrexie, žízeň
Vyšetření			Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	

Vzhledem k tomu, že kalcitriol je účinný metabolit vitamínu D, může dojít ke stejným nežádoucím účinkům, jako v případě zvýšeného příjmu vitamínu D, tj. hyperkalcemickému syndromu nebo intoxikaci vápníkem (v závislosti na závažnosti a délce trvání hyperkalcemie).

(Viz body 4.2 a 4.4). Mezi občasné akutní nežádoucí účinky patří např. snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, nauzea, zvracení, bolest břicha nebo bolest horní části břicha a zácpa.

Farmakokinetické studie prokázaly, že vzhledem ke krátkému biologickému poločasu kalcitriolu dochází k normalizaci zvýšených sérových koncentrací vápníku během několika dnů následujících po vysazení, tj. mnohem rychleji, než při léčbě přípravky obsahujícími vitamín D₃.

Chronické nežádoucí účinky mohou zahrnovat svalovou slabost, snížení tělesné hmotnosti, poruchy smyslového vnímání, pyrexii, žízeň, polydipsii, polyurii, dehydrataci, apatii, růstovou retardaci a infekci močových cest.

Při současné hyperkalcemii a hyperfosfatemii > 6 mg/100 ml nebo > 1,9 mmol/l může dojít ke kalcinóze; tento jev lze sledovat radiograficky.

U vnímavých osob se mohou objevit reakce přecitlivělosti, včetně vyrážky, erytému, pruritu a kopřivky.

Laboratorní abnormality

U pacientů s normální funkcí ledvin může být chronická hyperkalcemie spojena se zvýšením hladiny kreatininu v krvi.

Po uvedení přípravku na trh

Počet nežádoucích účinků přípravku Rocaltrol zaznamenaný u všech indikací v průběhu 15 let po uvedení přípravku na trh je u všech jednotlivých nežádoucích účinků velmi nízký, včetně hyperkalcemie, která se objevovala s frekvencí 0,001% nebo nižší.

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

Léčba asymptomatické hyperkalcemie (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že kalcitriol je derivátem vitamínu D, symptomy předávkování jsou stejné jako při předávkování vitamínem D. Příjem vysokých dávek vápníku a fosfátů spolu s přípravkem Rocaltrol může podobně příznaky zesílit. Součin hodnot sérového vápníku a fosfátu (Ca x P) by neměl překročit 70 mg²/dl². Vysoká koncentrace vápníku v dialyzátu může přispět k rozvoji hyperkalcemie.

Akutní příznaky intoxikace vitamínem D jsou: anorexie, bolest hlavy, zvracení, zácpa.

Chronické příznaky intoxikace vitamínem D jsou: dystrofie (slabost, pokles tělesné hmotnosti), poruchy smyslového vnímání, horečka s žízní, polyurie, dehydratace, apatie, zastavení růstu a infekce močových cest. Hyperkalcemie vede k metastatickým kalcifikacím kůry ledvin, myokardu, plic a pankreatu.

Následující opatření jsou doporučena při léčbě náhodného předávkování: okamžitý výplach žaludku nebo vyvolání zvracení k zabránění další absorpce; podání tekutého parafínu k usnadnění vylučování stolice. Je doporučeno opakované stanovení sérového vápníku. V případě přetrvávajících zvýšených koncentrací vápníku v séru mohou být podány fosfáty a kortikoidy a provedena opatření vedoucí k adekvátní diuréze. Hyperkalcemie při vyšších hodnotách (>3,2 mmol/l) může vést k renální nedostatečnosti, zvláště pokud jsou hladiny fosfátů v krvi normální nebo zvýšené následkem poruchy renálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: vitamin D a analogy, ATC kód: A11CC04

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Biologické účinky kalcitriolu jsou zprostředkovány pomocí receptoru pro vitamin D, nukleárního hormonálního receptoru, který je exprimován na většině typů buněk a účinkuje jako ligandem aktivovaný transkripční faktor, který se váže na specifická místa DNA, kde modifikuje expresi cílových genů.

Dvě známá místa účinku kalcitriolu jsou střevo a kost.

Zdá se, že kalcitriolový receptor vázající protein se nachází na sliznici střeva člověka. Další důkazy naznačují, že kalcitriol může rovněž působit na ledviny a příštitná tělíska. Kalcitriol je neúčinnější známá forma vitamínu D₃, co se týká stimulace transportu vápníku ve střevě. U potkanů s akutní urémií bylo prokázáno, že kalcitriol stimuluje absorpci vápníku ve střevě.

Ledviny u uremických pacientů nemohou dostatečně syntetizovat kalcitriol, aktivní formu hormonu tvořenou z prekursoru vitamínu D. Výsledná hypokalcemie a sekundární hyperparathyroidismus jsou hlavní příčiny metabolického onemocnění kostí při renálním selhání. Další látky toxické pro kosti, které se akumulují při urémii (např. hliník), však mohou mít také svůj podíl.

Zdá se, že příznivý účinek přípravku Rocaltrol u renální osteodystrofie vyplývá z korekce hypokalcemie a sekundárního hyperparathyroidismu. Není jisté, zda přípravek Rocaltrol má další nezávislé příznivé účinky.

Kalcitriol je nejdůležitější aktivní metabolit vitamínu D₃. Za normálních okolností je tvořen v ledvinách z prekursoru 25-hydroxycholecalciferolu.

Normální denní fyziologická tvorba kalcitriolu je 0,5 - 1,0 mikrogram, v době zvýšené tvorby kostí je o něco vyšší (například období růstu nebo těhotenství). Kalcitriol umožňuje absorpci vápníku ze střev a reguluje mineralizaci kostí. Farmakologické působení jedné dávky kalcitriolu trvá 3 - 5 dnů.

Kalcitriol má klíčovou roli v regulaci vápníkové homeostázy, včetně aktivity osteoblastů ve skeletu.

U pacientů s výrazným postižením ledvin je syntéza endogenního kalcitriolu snížena nebo může být zcela potlačena. Tento deficit hraje klíčovou roli v rozvoji renální osteodystrofie. U pacientů s renální osteodystrofií perorální podávání přípravku Rocaltrol normalizuje sníženou střevní absorpci vápníku, hypokalcémii, zvýšené koncentrace alkalické fosfatázy a sérové koncentrace parathyroidálního hormonu. Rocaltrol rovněž upravuje histologicky pozorovatelné změny, které se vyskytují u fibrózně cystického postižení kostí a jiných poruch mineralizace.

U pacientů s pooperační hypoparatyreózou, idiopatickou hypoparatyreózou a pseudohypoparatyreózou je výsledkem léčby přípravkem Rocaltrol zmírnění hypokalcemie a jejich klinických projevů.

U pacientů s vitamin D dependentní rachitis jsou sérové koncentrace kalcitriolu nízké nebo nulové. Vzhledem k nedostatečné tvorbě endogenního kalcitriolu představuje Rocaltrol terapeutickou náhradu.

U pacientů s rachitis rezistentní na vitamin D a hypofosfatemii, u kterých jsou sníženy plazmatické koncentrace kalcitriolu, léčba přípravkem Rocaltrol redukuje tubulární eliminaci fosfátů a ve spojení se souběžnou terapií fosfáty normalizuje vývin kostí.

Pacienti s různými jinými formami rachitis například ve spojení s neonatální hepatitidou, biliární atrezií, cystinózou a nedostatečným příjmem vápníku a vitamínu D v potravě mají také prospěch z léčby přípravkem Rocaltrol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vrcholu koncentrace v plazmě po podání jedné perorální dávky od 0,25 do 1,0 mikrogramu přípravku bylo dosaženo během 2 - 6 hodin.

Distribuce

Během cirkulace a transportu v krvi jsou kalcitriol a ostatní metabolity vitamínu D vázány na specifické plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kalcitriol se hydroxyluje a oxiduje v ledvinách a játrech pomocí specifického izoenzymu cytochromu P450, CYP24A1.

Byly identifikovány různé metabolity s odlišnými stupni vitamín D aktivity.

Eliminace

Eliminační poločas kalcitriolu v plazmě se pohybuje mezi 5 až 8 hodinami. Eliminační a absorpční kinetika kalcitriolu zůstává lineární až do jednorázové perorální dávky 165 mikrogramů, což odpovídá velmi širokému dávkovacímu rozmezí. Farmakologický účinek jednotlivé dávky trvá až 4 dny. Kalcitriol je vylučován do žluče a může podléhat enterohepatální recirkulaci.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

U pacientů s nefrotickým syndromem nebo u dialyzovaných pacientů byly sérové koncentrace kalcitriolu sníženy a čas nutný k dosažení vrcholu plazmatické koncentrace byl prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie subchronické toxicity u potkanů a psů naznačily, že podání kalcitriolu v perorální dávce 20 ng/kg/den (dvakrát vyšší než je obvyklá dávka pro člověka) po dobu 6 měsíců mělo za následek žádné nebo minimální nežádoucí účinky. Dávka 80 ng/kg/den (osmkrát vyšší, než je obvyklá dávka pro člověka) podávaná po dobu 6 měsíců měla za následek mírné nežádoucí účinky; zaznamenané změny se primárně zdají být následkem dlouhotrvající hyperkalcemie.

Poruchy plodnosti

Reprodukční studie toxicity u potkanů naznačily, že perorální dávky až do výše 300 ng/kg/den (třicetkrát vyšší, než je obvyklá dávka pro člověka) neměly nežádoucí účinky na reprodukci. U králíků byly mnohonásobné abnormality plodu pozorovány u dvou vrhů při perorální toxické dávce 300 ng/kg/den a u jednoho vrhu při dávce 80 ng/kg/den, nikoliv však při dávce 20 ng/kg/den (dvakrát vyšší, než je obvyklá dávka pro člověka). Přestože zde nebyly statisticky významné rozdíly mezi léčenými skupinami a kontrolami počtu vrhů nebo plodů vykazujících abnormality, možnost, že tyto nálezy byly zaznamenány v souvislosti s podáním kalcitriolu, je třeba brát v úvahu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, střední nasycené triacylglyceroly, želatina, glycerol 85%, nekystalovatelný sorbitol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tobolky v lahvičkách: Uchovávejte při teplotě do 30 °C, uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Tobolky v blistrech: Uchovávejte při teplotě do 25 °C, uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

a) Lahvička z hnědého skla se šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, krabička

Velikost balení: 30 tobolek

b) Blistr (Al/bílý neprůhledný PVC), krabička

Velikost balení: 30 tobolek (3 blistry po 10 tobolekách)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Herikerbergweg 88
1101 CM Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rocaltrol 0,25 mikrogramu měkké tobolky
86/539/92-A/C

Rocaltrol 0,50 mikrogramu měkké tobolky
86/539/92-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 9. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 5. 2021