

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule

OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mehka kapsula vsebuje 0,25 mikrograma kalcitriola.

1 mehka kapsula vsebuje 0,5 mikrograma kalcitriola.

Pomožne snovi:

1 mehka kapsula zdravila OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule vsebuje 10,73 mg sorbitola.

1 mehka kapsula zdravila OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule vsebuje 10,79 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula.

OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule: neprozorne, rumene, ovalne mehke želatinaste kapsule z natisnjeno oznako 0,25 v črni barvi.

OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule: neprozorne, zelene, ovalne mehke želatinaste kapsule z natisnjeno oznako 0,5 v črni barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo OsteoD je indicirano za zdravljenje bolnikov s:

- postmenopavzno osteoporozo,
- ledvično osteodistrofijo ob kroničnem ledvičnem popuščanju, posebno pri hemodializnih bolnikih,
- pooperativnim hipoparatiroidizmom,
- idiopatičnim hipoparatiroidizmom,
- psevdohipoparatiroidizmom,
- rahitisom, odvisnim od vitamina D,
- hipofosfatemičnim rahitisom, neodzivnim na vitamin D.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo. Kapsulo se jemlje celo s požirkom vode.

Da bi se izognili hiperkalcemiji, mora biti odmerek kalcitriola prirejen bolnikovemu fiziološkemu odzivu na kalcitriol, zato ga je treba prilagajati posamezniku. Za učinkovito zdravljenje je potreben ustrezen dnevni vnos kalcija, vključno s spremembo prehrane ali kalcijevimi dodatki, če je potrebno.

Odrasli

Bolniki z ledvično osteodistrofijo

Začetni odmerek je 0,25 µg kalcitriola na dan. Za bolnike z normalno ali le nekoliko zmanjšano koncentracijo kalcija v serumu zadostuje 0,25 µg kalcitriola vsak drugi dan. Odmerek lahko

povečujete za 0,25 µg v 2- do 4-tedenskih presledkih, če se ne doseže zadovoljivega biokemičnega ali kliničnega odziva. V tem obdobju morate vrednost kalcija v serumu meriti najmanj dvakrat na teden. Če se le-ta poveča za 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) nad sprejetim normalnim razponom od 9 do 11 mg/100 ml (2,25 do 2,75 mmol/l) ali če se vrednost kreatinina v serumu poveča nad 0,12 mmol/l, zdravljenje s kalcitriolom takoj prekinite. Zdravljenje lahko nadaljujete šele, ko se vrednost kalcija v serumu vrne v predpisani normalni razpon.

Odmerek 0,5 do 1,0 µg na dan običajno sproži ustrezen odziv.

Bolnice s postmenopavzno osteoporozo

Priporočeni odmerek je 0,25 µg kalcitriola dvakrat na dan. Na začetku zdravljenja je treba meriti vrednost kalcija in kreatinina v serumu po 4 tednih ter po 3 in 6 mesecih. Po začetnem obdobju so pregledi potrebni vsakih 6 mesecev.

Bolniki s hipoparatiroidizmom in rahitisom

Običajni odmerek je 0,25 µg kalcitriola vsako jutro. Če se stanje ne izboljša, odmerek zvečamo vsake 2 do 4 tedne.

Otroci

Odmerke prilagajamo serumski koncentraciji kalcija. Običajno znašajo 0,01 µg/kg telesne mase.

Starejši

Ustreza odmerek priporočen za odrasle.

Intermitentno (pulzno) zdravljenje

Ugotovili so, da je intermitentno zdravljenje s kalcitriolom dvakrat do trikrat tedensko učinkovito celo pri bolnikih, nedovzetnih za kontinuirano zdravljenje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (kalcitriol), vitamin D ali katerega od njegovih derivatov ali za katerokoli sestavino zdravila OsteoD.

Kalcitriol je kontraindiciran za bolnike s hiperkalcemijo, hiperfosfatemijo (razen če spremlja hipoparatiroidizem) ali hipermagnezemijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s kalcitriolom se mora bolnik izogibati drugim spojinam vitamina D (vključno z njegovimi derivati) ter spojinam ali hrani, obogateni z vitaminom D.

Med zdravljenjem s kalcitriolom je treba redno kontrolirati serumske vrednosti kalcija, fosfatov, magnezija, alkalne fosfataze in kreatinina ter količino kalcija in fosfatov v 24-urnem urinu. Kalcitriol poveča črevesno absorpcijo kalcija in fosfatov, zato moramo nadzorovati njihove vrednosti v serumu, zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Jemanje kalcitriola ne izključuje potrebe po urejanju fosfatov v plazmi z vezalci fosfatov.

Če se pojavijo znaki malabsorpcije, moramo odmerke zvečati.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kalcitriol/glikozidi digitalisa

Bolnike, ki jemljejo digitalisove glikozide sočasno s kalcitriolom, moramo pozorno spremljati, saj hiperkalcemija pri njih lahko povzroči srčne aritmije.

Kalcitriol/barbiturati/antikonvulzivi, ki inducirajo encime

Če bolniki jemljejo barbiturate ali antikonvulzive, ki inducirajo encime, moramo odmerek kalcitriola povečati, da bi dosegli želeni učinek.

Kalcitriol/zdravila, ki vplivajo na absorpcijo iz črevesja

Absorpcijo kalcitriola lahko poslabša sočasno jemanje mineralnega olja, na primer parafinskega olja (dolgotrajna uporaba), holestiramina, holestipola, sukralfata ter velikih količin drugih antacidov na osnovi aluminija.

Kalcitriol/magnezij

Posebno previdno je treba predpisovati antacide ali odvajala na osnovi magnezija, če so bolniki, ki jemljejo kalcitriol na kronični dializi, ker se lahko pojavi hipermagnezija.

Kalcitriol/kalcij/tiazidi

Pri bolnikih, ki jemljejo kalcitriol skupaj s tiazidnimi diuretiki ali pripravki, ki vsebujejo kalcij, je nevarnost hiperkalcemije večja.

Kalcitriol/vitamin D in njegovi analogi

Ker je kalcitriol močan derivat vitamina D, med zdravljenjem z njim bolnikom ne smemo dajati farmakoloških odmerkov vitamina D niti drugih njegovih analogov zaradi možnih dodatnih učinkov in povečanja tveganja hiperkalcemije.

Kalcitriol/fosfat

Kalcitriol vpliva na prenos fosfatov v črevesju in kosteh, zato je včasih potrebno prilagajanje odmerka vezalcev fosfatov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnosti kalcitriola med nosečnostjo niso ugotavljali. Ni bilo nadzorovanih študij pri ljudeh o učinku kalcitriola na razvoj ploda. Zato lahko kalcitriol med nosečnostjo predpišete le, če pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod. Da bi se izognili morebitnim neželenim učinkom pri dojenčkih, matere med zdravljenjem s kalcitriolom ne smejo dojiti, saj lahko kalcitriol prehaja v materino mleko.

Potrebni so običajni previdnostni ukrepi pri predpisovanju zdravil bolnicam v rodni dobi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi OsteoD ob pravilnem odmerjanju vplival na sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Presnovne in prehranske motnje

Poglavitna neželena učinka kalcitriola sta hiperkalciurija in hiperkalcemija, ki kažeta na prevelike odmerke. Hiperkalcemija je verjetnejša pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali hiperparatiroidizmom in takih, ki potrebujejo redno hemodializo. Simptomi hiperkalcemije zajemajo slabost, bruhanje, zaprtje, anoreksijo, šibkost, glavobol, zaspanost in apatičnost. Hujši simptomi so dehidracija, žeja, nokturija, poliurija, srčne aritmije, paralitični ileus in abdominalna bolečina. Redko se lahko pojavijo kalcifikacije in klinično zaznavna psihoza. Zaradi kratke razpolovne dobe kalcitriola se hiperkalcemija zmanjša v 2 do 7 dneh po prekinitvi zdravljenja. Reverzibilnost je hitrejša kot pri drugih derivatih vitamina D.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic lahko pri kronični hiperkalcemiji opazimo povečanje koncentracije kreatinina v serumu.

Poročali so o blagem, a nenaraščajočem povečanju vrednosti jetrnih encimov (aspartatna ali alaninska aminotransferaza). Povečanje je bilo reverzibilno in ni povzročilo patoloških sprememb v jetrih. Redko se lahko pojavi metastatska kalcifikacija.

Bolezni imunskega sistema

Lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije pri bolnikih, ki so nagnjeni k njim.

4.9 Preveliko odmerjanje

V 6 do 8 urah po prevelikem odmerjanju lahko izpirate želodec. Če se pojavi hiperkalcemija, mora bolnik zdravljenje s kalcitriolom prekiniti in se držati diete z majhnim vnosom kalcija do normalizacije plazemske koncentracije kalcija. Zdravljenje lahko nato ponovno uvedete z manjšim ali enakim odmerkom kot prej, toda z manj pogostim jemanjem. Bolnike s hudo hiperkalcemijo lahko zdravite z dajanjem tekočine in povzročanjem diureze, če je mogoče, ali z dajanjem kortikosteroidov. Majhno koncentracijo kalcija v dializatu lahko uporabite tudi pri bolnikih na intermitentni dializi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC04

Kalcitriol se tvori v ledvicah iz prekursorja, ki je 25-hidroksiholekalciferol. Od vseh znanih presnovkov vitamina D je kalcitriol najbolj biološko aktiven.

Kalcitriol povečuje absorpcijo kalcija in fosfatov iz črevesja in ima tudi pomembno vlogo v urejanju mineralizacije kosti. Kalcitriol predvsem spodbuja delovanje osteoblastov, kar je zlasti ugodno pri zdravljenju osteoporoze. Ublaži kostne in mišične bolečine. Ko se pri bolnikih s kroničnim ledvičnim popuščanjem hitrost glomerulne filtracije zmanjša pod 30 ml/min (0,5 ml/s), opazimo zmanjšanje endogenega tvorjenja kalcitriola, ki privede do nepravilnosti presnove mineralov. Posledično hipokalcemijo lahko odpravimo z jemanjem kalcitriola, ki zavira oziroma zdravi kostno presnovno bolezen. Pri bolnicah z ugotovljeno postmenopavzno osteoporozo zdravilo OsteoD povečuje absorpcijo kalcija in koncentracijo kalcitriola v krvi ter tako zmanjšuje pogostnost zlomov vretenc.

Učinek kalcitriola je hitrejši kot pri drugih presnovkih vitamina D in tudi hitro reverzibilen. Prednost te lastnosti je, da lahko odmerek prilagajamo prej in natančneje. Pri nehotnem prevelikem odmerjanju lahko učinke zdravila tudi lažje odpravimo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kalcitriol se hitro absorbira iz črevesja. Pri zdravih prostovoljcih doseže največjo plazemsko koncentracijo 2 do 4 ure po enkratnem peroralnem odmerku 0,25 – 0,75 mikrograma kalcitriola. Po enkratnem peroralnem odmerku 0,5 mikrograma kalcitriola se je pri zdravih prostovoljcih povprečna serumska koncentracija kalcitriola povečala z izhodiščne vrednosti $40,0 \pm 4,4$ pg/ml po dveh urah na $60,0 \pm 4,4$ pg/ml in nato padla po štirih urah na vrednost $53,0 \pm 6,9$, po osmih urah na $50,0 \pm 7,0$, po dvanajstih urah na $44 \pm 4,6$ in po 24 urah na vrednost $41,5 \pm 5,1$ pg/ml.

Porazdelitev

Med prenosom po krvi v fiziološki koncentraciji se kalcitriol pretežno veže na specifični vitamin D-vezavni protein (DBP), v manjši meri pa tudi na lipoproteine in albumin. Pri višjih koncentracijah v krvi se vitamin D-vezavni protein verjetno nasiči in se veza na lipoproteine ter albumin poveča.

Presnova

Kalcitriol se inaktivira v ledvicah in črevesju s tvorjenjem vrste presnovkov.

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih so poročali, da je razpolovna doba izločanja kalcitriola 5 do 17 ur, medtem ko se pri bolnikih s hudim kroničnim ledvičnim popuščanjem lahko podaljša na 18 do 44 ur. Kljub temu traja farmakološki učinek enkratnega odmerka kalcitriola vsaj 4 dni. Kalcitriol se izloča z žolčem in vstopa v enterohepatični obtok.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti kalcitriola pri miših in podganah so pokazale, da je približni mediani peroralni letalni odmerek 3,9 oziroma 3,2 mg/kg. Te vrednosti za več redov velikosti presegajo predlagani klinični odmerek po 0,25 µg dvakrat na dan (približno 8 do 10 ng/kg na dan).

Študije subkronične toksičnosti pri podganah in psih, ki so trajale do 6 mesecev, so pokazale, da kalcitriol v peroralnem odmerku po 20 ng/kg na dan (2-kratnem običajnem odmerku pri ljudeh) povzroči le malo ali nič neželenih učinkov. Odmerek po 80 ng/kg na dan (8-kratni običajni odmerek pri ljudeh) do 6 mesecev je povzročal zmerne neželene učinke. Opažene spremembe so bile predvsem posledica podaljšane hiperkalcemije.

V študijah reproduktivne toksičnosti pri podganah so opazovali, da peroralni odmerki do 300 ng/kg na dan (30-kratni običajni odmerek pri ljudeh) niso škodljivo vplivali na reprodukcijo. Pri zajcih so opazili več abnormalnosti plodov v enem leglu v vsaki skupini ob peroralnih odmerkih po 300 ng/kg na dan in 80 ng/kg na dan, ne pa tudi ob odmerku po 20 ng/kg na dan (2-kratnem običajnem odmerku pri ljudeh).

Čeprav ni bilo signifikantnih razlik med zdravljenimi in kontrolno skupino glede števila legel ali plodov z abnormalnostmi, ni mogoče povsem izključiti možnosti, da so tovrstna opažanja nastala zaradi dajanja kalcitriola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule

- Vsebina kapsule: butilhidroksianizol (E320); butilhidroksitoluen (E321); kokosovo olje, rafinirano.
- Ovojnica: želatina (E441); glicerol, 85 odstotni (E422); sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči) (E420); titanov dioksid (E171); barvilo kinolinsko rumeno (E104).
- Črnilo: šelak, črni železov oksid (E172).

OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule

- Vsebina kapsule: butilhidroksianizol (E320); butilhidroksitoluen (E321); kokosovo olje, rafinirano.
- Ovojnica: želatina (E441); glicerol, 85 odstotni (E422); sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči) (E420); titanov dioksid (E171); barvilo kinolinsko rumeno (E104); barvilo modro V (E131).
- Črnilo: šelak, črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini.
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s polipropilensko plastenko s polietilenskim pokrovčkom s 30 kapsulami po 0,25 mikrograma kalcitriola.

Škatla s polipropilensko plastenko s polietilenskim pokrovčkom s 30 kapsulami po 0,5 mikrograma kalcitriola.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule: 5363-I-1406/10

OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule: 5363-I-1407/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet:

OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule: 18. 2. 2003

OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule: 18. 2. 2003

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

OsteoD 0,25 mikrograma mehke kapsule: 5. 3. 2009

OsteoD 0,5 mikrograma mehke kapsule: 5. 3. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 4. 2015