

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОстеоД 0,25 микрограма меки капсули
OsteoD 0.25 micrograms capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една капсула съдържа 0,25 микрограма (mcg) калцитриол (*calcitriol*).
Помощно вещество с известно действие: сорбитол (10,73 mg).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула
Непрозрачни, жълти, овални, меки желатинови капсули с надпис 0,25.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Капсулите ОстеоД 0,25 микрограма са показани за лечение на пациенти с бъбречна остеодистрофия, за корекция на променения калциев и фосфатен метаболизъм. Освен това е показан за лечение на пациентки с доказана остеопороза в постменопаузата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение

За да се избегне хиперкалциемия, дозата на калцитриол трябва да се определя в зависимост от биологичния отговор на пациента към калцитриол и да се адаптира индивидуално. За да е ефективно лечението, трябва да се съблюдава адекватен дневен прием на калций и при необходимост следва да се направят промени в диетата или в приема на калциеви добавки.

Капсулите трябва да се приемат с вода.

Установено е, че пероралната интермитентна (пулс) терапия с калцитриол два или три пъти седмично е ефикасна при пациенти с остеодистрофия, рефрактерна на непрекъсната терапия.

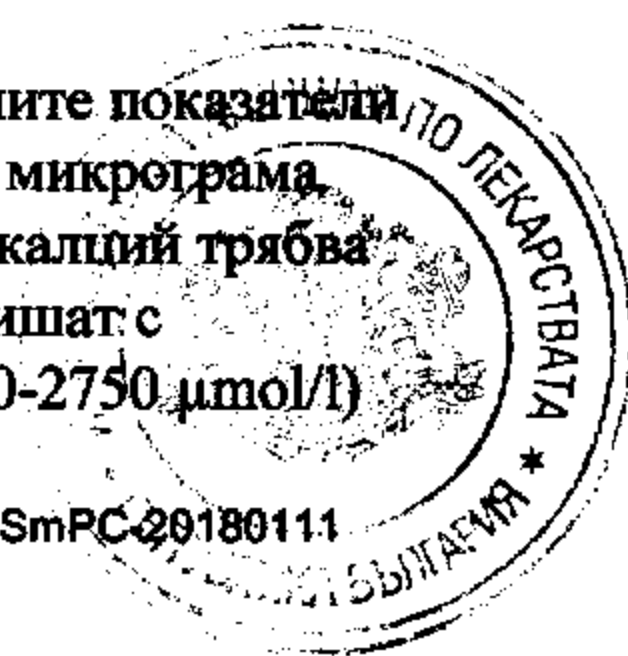
Възрастни

Бъбречна остеодистрофия

Началната доза е 0,25 микрограма калцитриол дневно. Доза от 0,25 микрограма през ден би трябвало да е достатъчна за пациенти с нормални или само леко понижени нива на калций.

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 микрограма дневно през интервали от 2 до 4 седмици. През този период серумните нива на калций трябва да се определят поне два пъти седмично. Ако серумните нива на калций се повишат с 1 mg/100 ml (250 µmol/l) извън референтните стойности от 9-11 mg/100 ml (2250-2750 µmol/l)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060335
Разрешение №	BB/HA/HP-50682
Одобрение №	13-03-2018



или нивата на серумния креатинин се повишат над 120 $\mu\text{mol/l}$, лечението с калцитриол трябва да бъде прекратено незабавно до възстановяване на нормокалциемията.

Обикновено дози от 0,5-1,0 микрограм дневно водят до подходящ клиничен отговор. Все пак при едновременна употреба на барбитурати или антикоагуланти може да са необходими по-високи дози.

Остеопороза в менопауза

Препоръчва се доза от 0,25 микрограма два пъти дневно. Първоначално нивата на серумния калций и креатинина трябва да бъдат измервани на 4-та седмица, 3-тия месец и 6-тия месец. След този първоначален период изследванията трябва да се провеждат на интервали от 6 месеца.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Остео Д при деца не е достатъчно изучена, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Налични са ограничени данни за употребата на Остео Д при педиатрични пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Клиничният опит при пациенти в старческа възраст показва, че дозировките препоръчани за по-млади хора може да се прилагат без очевидни неблагоприятни последици.

4.3 Противопоказания

Калцитриол е противопоказан:

- при известна свръхчувствителност към калцитриол (или лекарствени продукти от същата група) или към някое от помощните вещества;
- при всички заболявания, които протичат с хиперкалциемия
- при доказателства за витамин D токсичност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Установена е тясна зависимост между лечението с калцитриол и развитието на хиперкалциемия.

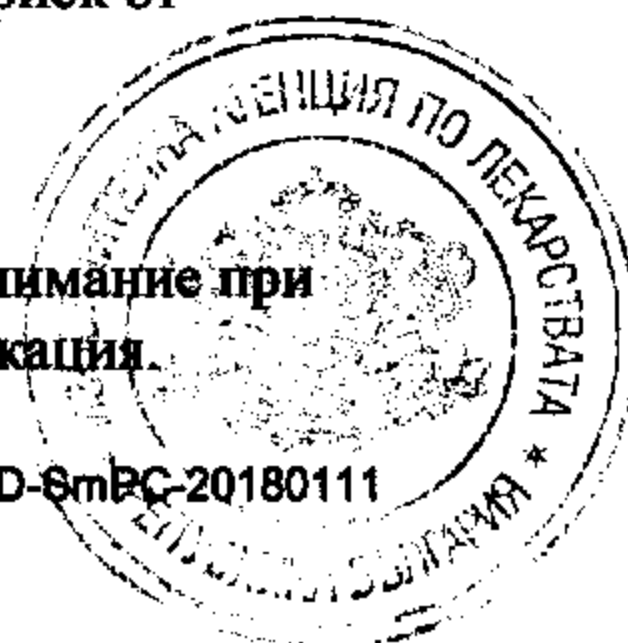
Рязко повишаване на прием на калций като следствие от промяна в диетата (например повишена консумация на млечни продукти) или неконтролируем прием на калциеви продукти, може да отключи появата на хиперкалциемия. Пациентите и техните семейства трябва да бъдат посъветвани стриктно да спазват препоръчаната им диета, както и да разпознават проявите на хиперкалциемията.

Лечението с калцитриол трябва да се прекрати веднага след като нивата на серумния калций достигнат 1 mg/100 ml (250 $\mu\text{mol/l}$) над нормата (9-11 mg/100 ml или 2 250–2 750 $\mu\text{mol/l}$) или серумния креатинин се повиши над 120 $\mu\text{mol/l}$, докато се постигне нормокалциемия (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Имобилизирани пациенти, например след операция са изложени на повишен риск от хиперкалциемия.

Калцитриол повишава нивата на неорганичните фосфати в серума.

Докато това е пожелателно при пациенти с хипофосфатемия, необходимо е внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност, поради опасност от ектопична калцификация.



В тези случаи, нивата на плазмения фосфат трябва да се поддържат в нормални граници (2-5 mg/100 ml or 0.65-1.62 mmol/l), чрез оралното прилагане на подходящи фосфат-свързващи вещества или нискофосфатна диета.

Не трябва да се допуска произведението на серумния калций и фосфатите (Ca x P) да надвишава 70 mg²/dl².

Пациенти с витамин D-резистентен рахит (фамилна хипофосфатемия), които са били на лечение с калцитриол, трябва да продължат пероралната терапия с фосфати.

Тъй като калцитриол е най-активният наличен метаболит на витамин D, по време на лечение с него не трябва да се предписват други продукти, които съдържат витамин D. Така може да се предотврати развитието на хипервитаминоза Д. Ако пациентът е преминал от лечение с ергокалциферол (витамин D₂) и холекалциферол към лечение с калцитриол, може да са необходими месеци, за да се възвърнат нивата на ергокалциферол в плазмата до изходните им стойности (вж. точка 4.9 „Предозиране“) като по този начин се повишава риска от хиперкалциемия.

Пациенти с нормална бъбречна функция, които приемат калцитриол трябва да избягват дехидратация. Трябва да се осигури адекватен прием на течности.

При пациенти с нормална бъбречна функция, хроничната хиперкалциемия може да се придружава от повишен серумен креатинин.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като калцитриол е най-активният наличен метаболит на витамин D, по време на лечението с него не трябва да се предписват други продукти, които съдържат витамин D. Така може да се предотврати развитие на хипервитаминоза Д. Ако пациентът е преминал от лечение с ергокалциферол (витамин D₂) към лечение с калцитриол, може да са необходими месеци, за да се възвърнат нивата на ергокалциферол в плазмата до изходните им стойности.

За да се избегне адитивен ефект и хиперкалциемия, приемът на фармакологични дози витамин D и неговите производни трябва да бъде прекратен по време на лечението с калцитриол.

Трябва стриктно да се спазват указанията за диета, особено по отношение на калциевите добавки и да се избягва неконтролируем прием на калций-съдържащи добавки.

Едновременно лечение с тиазидни диуретици повишава риска от хиперкалциемия. Дозата на калцитриол трябва да бъде стриктно определена при пациенти, които са на лечение с дигиталис, тъй като хиперкалциемията при такива пациенти може да провокира сърдечни аритмии (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Между аналозите на витамин D, които стимулират абсорбцията на калций и кортикостероидите, които я инхибират съществуват взаимоотношения на функционален антагонизъм.

Магнезий-съдържащи лекарствени продукти (например антиациди) може да предизвикат хипермагнезиемия и затова не трябва да се приемат по време на лечение с калцитриол от пациенти на хронична бъбречна диализа.

Тъй като калцитриол повлиява фосфатния транспорт в червата, бъбреците и костите, дозировката на фосфат-свързващите продукти трябва да бъде адаптирана в зависимост от



серумната концентрация на фосфатите (нормални стойности: 2-5 mg/100 ml или 0,65–1,62 mmol/l).

Пациенти с витамин D-резистентен рахит (фамилна хипофосфатемия), които са били на лечение с калцитриол, трябва да продължат пероралната терапия с фосфати. Все пак, трябва да се има предвид възможното стимулиране на чревната абсорбция на фосфати от калцитриол, тъй като този ефект може да промени необходимостта от добавяне на фосфати.

Приложение на ензимни индуктори като фенитоин или фенobarбитал може да доведе до повишаване на метаболизма и по този начин до намаляване на серумните концентрации на калцитриол. Затова при едновременно приложение на такива лекарства може да са необходими по-високи дози калцитриол.

Полимерите, които се свързват с жлъчната киселина, включително колестирамин и севеламер, могат да намалят чревната абсорбция на мастно разтворимите витамини и поради това да се наруши чревната абсорбция на калцитриол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Сублетални перорални дози витамин D са предизвикали суправалвуларна аортна стеноза при фетуси на бременни зайци. Няма данни да се предположи, че витамин D е тератогенен за хора дори във високи дози. Калцитриол трябва да се използва по време на бременност само ако ползата за майката надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Трябва да се оцени, че екзогенният калцитриол преминава в човешкото мляко. С оглед на възможността от хиперкалциемия при майката и нежелани реакции при кърмачетата, майките може да кърмят по време на лечение с калцитриол при положение, че серумните нива на калций при майката и плода се проследяват.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния профил на съобщените нежелани реакции се предполага, че този продукт е безопасен или няма вероятност да повлияе неблагоприятно тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания

Нежеланите реакции, изброени по-долу отразяват опита от изследователските проучвания за калцитриол и пост-маркетинговите проучвания.

Най-често докладваната нежелана реакция е хиперкалциемия.

Нежеланите лекарствени реакции, изброени в таблица 1 са представени според системно-органна класификация и честотни категории, определени според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

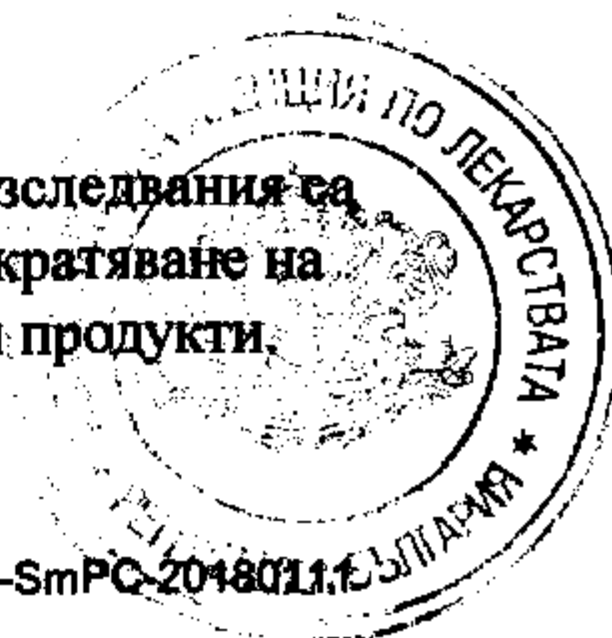
Обобщение на нежеланите лекарствени реакции при пациенти приемащи калцитриол

Таблица 1

Системо- органични класове	Честота			
	Много често	Често	Нечесто	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност, уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия		Намален апетит	Полидипсия, Дехидратация, Намалено тегло
Психични нарушения				Апатия
Нарушения на нервната система		Главоболие		Мускулна слабост, Сензорни нарушения
Стомашно- чревни нарушения		Абдоминална болка, гадене	Повръщане	Запек, Горна абдоминална болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив		Еритем, пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Забавяне в растежа
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инфекции на пикочните пътища		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Калциноза, Пирексия, жажда
Изследвания			Увеличени нива на креатинин в кръвта	

Тъй като калцитриол има витамин D активност, може да се проявят нежелани ефекти, подобни на тези, получени когато се приема витамин D в завишени дози, напр. хиперкалциемичен синдром или калциева интоксикация (зависещи от тежестта и продължителността на хиперкалциемията) (вж. точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“). Обичайните остри симптоми включват намален апетит, главоболие, гадене, повръщане, абдоминална болка или горна абдоминална болка и запек.

Поради краткия биологичен полуживот на калцитриол, фармакокинетичните изследвания са показали нормализиране на повишения серумен калций няколко дена след прекратяване на лечението, т.е. доста по-бързо отколкото при лечение с витамин D лекарствени продукти.



Хроничните ефекти може да включат мускулна слабост, намалено тегло, сензорни нарушения, пирексия, жажда, полидипсия, дехидратация, апатия, забавяне на растежа и инфекции на пикочните пътища.

При съпътстваща хиперкалциемия и хиперфосфатемия от $> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ или $> 1,9 \text{ mmol/l}$, може да се появят мекотъканни калцификати; те може да бъдат установени рентгенологично.

Реакциите на свръхчувствителност включват обрив, еритем, пруритус и уртикария, може да се проявят при податливи (възприемчиви) индивиди.

Лабораторни аномалии

При пациенти с нормална бъбречна функция, хроничната хиперкалциемия може да бъде свързана с увеличен креатинин в кръвта.

Пост-маркетингови проучвания

Броят на нежеланите ефекти, докладвани от клиничната употреба на калцитриол, за период над 15 години за всички индикации е много нисък, включително хиперкалциемия, настъпил в 0.001% или по-малко.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Лечение на асимптоматична хиперкалциемия (вж. точка 4.2. „Дозировка и начин на приложение“):

Тъй като калцитриол е производно на витамин D, симптомите на предозиране са същите като при предозиране с витамин D. Прием на високи дози калций и фосфати заедно с калцитриол може да предизвика подобни симптоми. Не трябва да се допуска производението от серумните нива на калций и фосфатите ($\text{Ca} \times \text{P}$) да надвишава $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Високото ниво на калций в диализата може да допринесе за развитие на хиперкалциемия.

Остри симптоми на интоксикация с витамин D: анорексия, главоболие, повръщане, констипация.

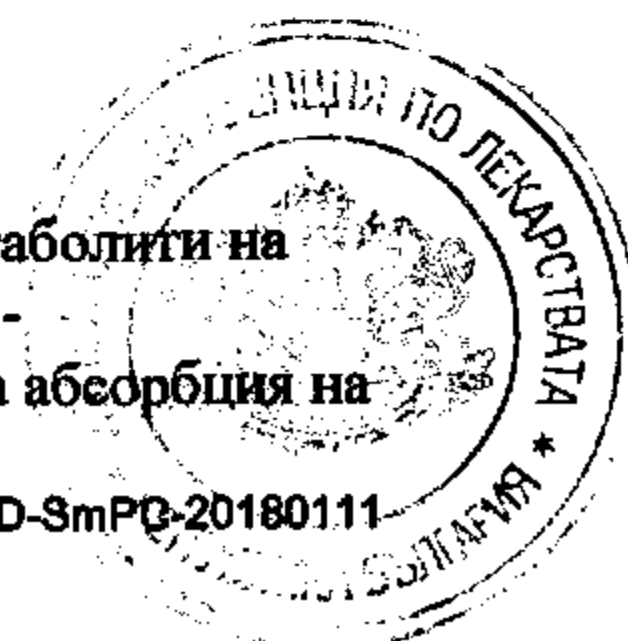
Хронични симптоми: дистрофия (слабост, загуба на тегло), сетивни нарушения, възможна треска с жажда, полиурия, дехидратация, апатия, спиране на растежа и инфекции на пикочните пътища. Хиперкалциемията се проявява с метастатични калцификати в бъбречната кора, миокарда, белите дробове и панкреаса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Витамин D и аналози
АТС код: A11CC 04

Калцитриол притежава най-високата биологична активност от известните метаболити на витамин D и нормално се образува в бъбреците от неговия предшественик, 25-хидроксихолекалциферол. Във физиологични количества той усилва чревната абсорбция на



калций и фосфати и играе основна роля в регулирането на костната минерализация. Дефектната продукция на калцитриол при хронична бъбречна недостатъчност допринася за аномалиите на минералния метаболизъм установени при това заболяване.

Остео Д е синтетичен продукт на калцитриол. Пероралното приложение на калцитриол при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, компенсира нарушената ендогенна продукция на калцитриол, която е намалена при гломерулна филтрация под 30 ml/min. Следователно, нарушената чревна абсорбция на калций и фосфати и последващата хипокалциемия се подобряват, като по този начин изчезват симптомите на костното заболяване.

При пациентки с доказана остеопороза в постменопауза, калцитриол повишава калциевата абсорбция и нивата на калцитриол в циркулацията, като по този начин намалява честотата на вертебралните фрактури.

Действието на калцитриол е по-бързо от това на другите метаболити на витамин D, а ефектите му са бързо обратими. Предимството е, че дозата може да бъде адаптирана по-рано и по-прецизно. При случайно предозиране ефектите може да бъдат по-бързо овладяни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пиковите серумни нива на калцитриол се достигат в рамките на 4-6 часа след перорална доза. Полуживотът на калцитриол е 3-6 часа, но фармакологичната му активност продължава 3-5 дни. При приложение на 1 микрограм маркиран калцитриол при здрави индивиди, приблизително 10% от общата радиоактивност се открива в урината за 24 часа. Освен това се наблюдава ентерохепатален кръговрат. Основен път за екскреция е билиарната система.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни за безопасност не са включени, тъй като профилът на безопасност на калцитриол е бил установен след дългогодишна клинична употреба. Моля вижте точка 4.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Бутилиран хидроксианизол (E320)

Бутилиран хидрокситолуол (E321)

Фракционирано кокосово масло

Съдържание на капсулната обвивка:

Желатин

Глицерол (E422)

Сорбитол (E420)

Титанов диоксид (E171)

Хинолиново жълто (E104)

Мастилото съдържа:

Рафиниран шеллак (E904)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленови бутилки с капачки от полиетилен с ниска плътност (LDPE). Опаковки от 30, 50 и 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20060335

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 юли 2006г.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2011г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА