

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060335
Разрешение №	BG/MMP/51677
Издание №	25-09-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0,25 микрограма (mcg) калцитриол (*calcitriol*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 10,73 mg сорбитол.

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“, съдържащи бледожълт, бистър, маслен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Капсулите ОстеоД 0,25 микрограма са показани за корекция на променения калциев и фосфатен метаболизъм при пациенти с бъбречна остеодистрофия.

Освен това ОстеоД е показан за лечение на остеопороза след менопаузата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на калцитриол трябва да се определя внимателно и да се адаптира индивидуално за всеки пациент в зависимост от биологичния отговор, така че да се избегне хиперкалциемия. Ефективността на лечението зависи и от адекватния дневен прием на калций, който при необходимост трябва да се увеличи като се направят промени в диетата или се приемат калциеви добавки.

Капсулите трябва да се приемат с вода.

Възрастни

Бъбречна остеодистрофия

Началната доза е 0,25 микрограма калцитриол дневно. При пациенти с нормални или само леко понижени нива на калций обикновено е достатъчно приложението на доза от 0,25 микрограма през ден. Ако след лечение в продължение на 2-4 седмици не се постигне задоволително повлияване на биохимичните показатели и клиничните прояви на заболяването, дневната доза може да се повишава с по 0,25 микрограма през интервал 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) над референтните стойности от 9-11 mg/100 ml (2250-2750 µmol/l) или нивата на серумния креатинин се повишат над 120 µmol/l, лечението с калцитриол трябва да бъде прекратено до настъпване на нормокалциемия.

Обикновено дози от 0,5-1,0 микрограм дневно водят до подходящ клиничен отговор при повечето пациенти. За подробности относно адаптирането на дозата, свързано с лекарствените взаимодействия вижте точка 4.5.

Доказано е, че пероралната пулсова терапия с начална доза на калцитриол от 0,1 mcg/kg/седмично, разделена на две или три равни дози, прилагани в края на диализата е ефикасна при пациенти с остео дистрофия, рефрактерна на непрекъсната терапия. Максималната обща кумулативна доза от 12 mcg на седмица не трябва да се надвишава

Остеопороза в менопауза

Препоръчителната доза е 0,25 микрограма два пъти дневно. Нивата на серумния калций и креатинина трябва да се определят 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.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на калцитриол при деца не е достатъчно изучена, за да се направят препоръки за дозировката. Налични са ограничени данни за употребата на калцитриол при педиатрични пациенти.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Калцитриол е противопоказан:

- при установена свръхчувствителност към калцитриол (или лекарствени продукти от същата група) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при всички заболявания, които протичат с хиперкалциемия и при пациенти с данни за отлагане на калцификати в меките тъкани;
- при данни за токсичност на витамин D.

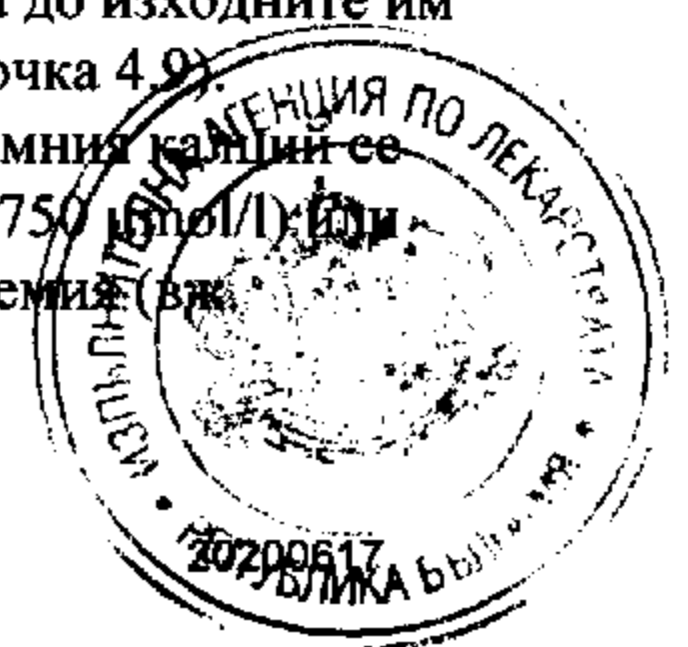
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

По време на лечение с калцитриол не трябва да се използват всички други съединения на витамин D и техните производни, включително патентовани съединения или хранителни продукти, които имат високо съдържание на витамин D (обогатени са с витамин D).

Ако пациентът е преминал от лечение с продукт на витамин D с удължено действие (напр. ергокалциферол (витамин D₂)) или холекалциферол към лечение с калцитриол, може да са необходими месеци, за да се възвърнат нивата на ергокалциферол в плазмата до изходните им стойности като по този начин се повишава рискът от хиперкалциемия (вж. точка 4.9).

Лечението с калцитриол трябва да се прекрати незабавно, ако нивата на серумния калций се повишат с 1 mg/100 ml (250 µmol/l) над нормата (9-11 mg/100 ml или 2 250–2 750 µmol/l) или серумният креатинин се повиши над 120 µmol/l до постигане на нормокалциемия (вж. точка 4.2).



Рязкото повишаване на приема на калций като следствие от промяна в диетата (например повишена консумация на млечни продукти) или неконтролируемият прием на калциеви продукти, може да предизвика хиперкалциемия. Пациентите и техните семейства трябва да бъдат уведомени, че стриктното спазване на предписаната диета е задължително и трябва да бъдат инструктирани как да разпознават симптомите на хиперкалциемията.

Калцитриол повишава нивата на неорганичните фосфати в серума. Докато при пациенти с хипофосфатемия този ефект е желан, при пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо повишено внимание, поради опасност от ектопична калцификация. В тези случаи, нивата на плазмения фосфат трябва да се поддържат в нормални граници (2-5 mg/100 ml или 0,65-1,62 mmol/l), чрез пероралното приложение 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 да провеждат пероралната си терапия с фосфати.

Все пак, трябва да се има предвид възможното стимулиране на чревната абсорбция на фосфатите от калцитриола, тъй като този ефект може да промени необходимостта от добавяне на 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, за да се предотврати развитието на хипервитаминоза D.

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

При пациенти с нормална бъбречна функция, които приемат калцитриол трябва да се избягва дехидратацията и е необходимо осигуряване на адекватен прием на течности.

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

Помощни вещества

Сорбитол

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

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 или неговите производни. Така може да се предотврати развитие на хипервитаминоза D. 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.

По време на лечението с калцитриол трябва да се прекрати приемът на фармакологични дози витамин D и неговите производни, за да се избегне адитивен ефект и хиперкалциемия.



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

Едновременното лечение с тиазидни диуретици повишава риска от хиперкалциемия. При пациенти, които провеждат лечение с дигиталис дозата на калцитриол трябва да бъде стриктно определена, тъй като при такива пациенти хиперкалциемията може да провокира сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

Магнезий-съдържащите лекарствени продукти (например антиациди) могат да предизвикат хипермагнезиемия, поради което 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 си 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.

Приложението на ензимни индуктори, като фенитоин или фенобарбитал 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.

Съществува функционален антагонизъм между аналозите на витамин D, които стимулират абсорбцията на калций и кортикостероидите, които я инхибират.

Секвестрантите на жлъчна киселина, включително холестирамин и севеламер, могат да намалят чревната абсорбция на мастно разтворимите витамини, вследствие на което 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, от които 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.

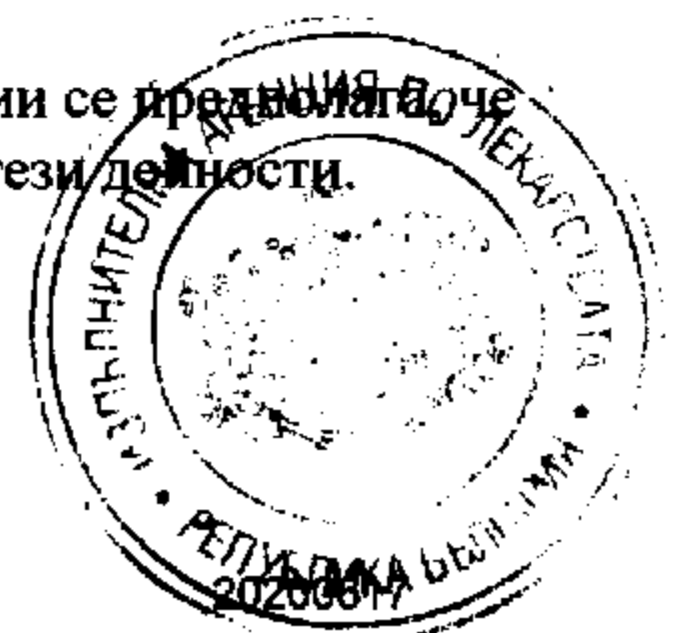
Кърмене

Предполага се, че екзогенният калцитриол преминава в кърмата. Тъй като при употреба на калцитриол е възможна поява на хиперкалциемия при майката и на нежелани реакции при кърмачетата майките могат да кърмят, само при положение, че серумните нива на калций и при майката и при 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



Нежеланите реакции, изброени по-долу отразяват опита от клинични проучвания за калцитриол и от пост-маркетинговия опит.

Най-често докладваната нежелана реакция е хиперкалциемията.

Нежеланите лекарствени реакции, изброени в таблицата са представени по системно-органи класове и по честотни категории, определени според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); 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

Системо-органи класове	Честота			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност, Уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия		Намален апетит	Полидипсия, Дехидратация, Намалено тегло
Психични нарушения				Апатия, Психични нарушения
Нарушения на нервната система		Главоболие		Мускулна слабост, Сензорни нарушения, Сомнолентност
Сърдечни нарушения				Сърдечни аритмии
Стомашно-чревни нарушения		Абдоминална болка, Гадене	Повръщане	Запек, Болка в горната част на корема, Паралитичен илеус
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		Полиурия, Никтурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Калциноза, Пирексия, Жажда
Изследвания			Увеличени нива на креатинин в кръвта	



Тъй като калцитриол е активен като витамин D, може да се проявят нежелани реакции, подобни на тези, получени когато се приема витамин D във високи дози, напр. хиперкалциемичен синдром или калциева интоксикация (в зависимост от тежестта и продължителността на хиперкалциемията) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Обичайните остри симптоми са: намален апетит, главоболие, гадене, повръщане, абдоминална болка или болка в горната част на корема 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 лекарствени продукти, съдържащи витамин D₃.

Хроничните ефекти могат да бъдат: мускулна слабост, намалено тегло, сензорни нарушения, пирексия, жажда, полидипсия, полиурия, 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 появи калциноза, която се установява рентгенологично.

Реакции на свръхчувствителност, включващи обрив, еритема, пруритус и уртикария, могат да се проявят при индивиди с повишена чувствителност.

Лабораторни отклонения

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

Пост-маркетингови проучвания

Броят на нежеланите реакции, докладвани от клиничната употреба на калцитриол, за период над 15 години при всички индикации е много нисък за всяка от реакциите, включително и за хиперкалциемията, която се среща с честота 0,001% или по-ниска.

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.

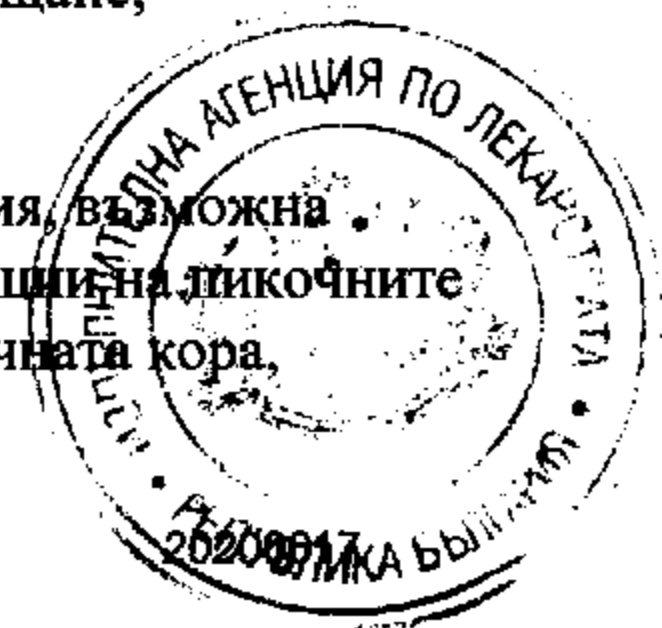
4.9 Предозиране

Лечение на асимптоматична хиперкалциемия (вж. точка 4.2.)

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 (Ca x 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 множествени калцификати в бъбречната кора, миокарда, белите дробове и панкреаса.



При случайно предозирание трябва да се предприемат следните мерки: незабавна стомашна промивка или предизвикване на повръщане, за да се избегне по-нататъшна абсорбция; прилагане на течен парафин, за стимулиране на екскрецията чрез фецеса. Препоръчително е многократно определяне на серумния калций. Ако повишените серумни нива на калция персистират, могат да се приложат фосфати и кортикостероиди и да се предприемат мерки за постигане на адекватна диуреза.

По-високите нива на хиперкалциемия ($> 3,2 \text{ mmol/l}$) могат да доведат до бъбречна недостатъчност, особено ако нивата на фосфатите в кръвта са нормални или са повишени поради нарушена бъбречна функция.

Ако след продължително лечение възникне хиперкалциемия, приемът на калцитриол трябва да се прекрати, докато плазмените нива на калций се нормализират. Спазването на диета с ниско съдържание на калций ускорява нормализирането. Терапията с калцитриол може да се възобнови, като се приложи по-ниска доза или същата доза, но на по-редки интервали.

При пациенти на интермитентна хемодиализа, може да се използва също и ниска концентрация на калций в диализата. Високата концентрация на калций в диализата може да допринесе за развитието на хиперкалциемия.

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 прекурсор 25-хидроксихолекалциферол. Във физиологични количества той усилва чревната абсорбция на калций и фосфати и играе основна роля в регулирането на костната минерализация. Нарушеното образуване на калцитриол при хронична бъбречна недостатъчност допринася за аномалиите на минералния метаболизъм, установени при това заболяване.

Остеод е синтетичен продукт на калцитриол. Пероралното приложение на калцитриол при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, компенсира нарушеното ендогенно образуване на калцитриол, което е намалено при гломерулна филтрация под 30 ml/min . Следователно, нарушената чревна абсорбция на калций и фосфати и последвалата от това хипокалциемия се подобряват, вследствие на което отзвучават симптомите на костното заболяване.

При пациентки с доказана остеопороза в постменопауза, калцитриол повишава калциевата абсорбция и циркулиращите нива на калцитриол, 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 предозирание ефектите може да бъдат овладяни по-бързо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Калцитриол се резорбира бързо в червата. При здрави доброволци максимални серумни концентрации след еднократна перорална доза от $0,25\text{-}0,75 \text{ mcg}$ калцитриол се достигат в рамките на 2- часа.



След еднократна перорална доза от 0,5 mcg калцитриол при здрави доброволци, средната серумна концентрация на калцитриол се повишава от $40,0 \pm 4,4$ pg/ml до $60,0 \pm 4,4$ pg/ml след два часа в сравнение с изходно ниво и след това спада до $53,0 \pm 6,9$ след 4 часа, до $50,0 \pm 7,0$ след 8 часа, до $44 \pm 4,6$ след 12 часа и до $41,5 \pm 5,1$ pg/ml след 24 часа.

Разпределение

При физиологични концентрации по време на транспортирането в кръвта, калцитриол се свързва най-вече със специфичен витамин D-свързващ протеин (DBP), но също така в по-малка степен с липопротеините и с албумина. При по-високи концентрации на калцитриол в кръвта изглежда DBP се насища и се наблюдава повишено свързване с липопротеините и албумина.

Биотрансформация

Калцитриол се инактивира както в бъбреците, така и в червата, чрез образуването на редица междинни продукти.

Елиминиране

Докладваният елиминационен полуживот на калцитриол е между 5 и 17 часа при здрави доброволци, но може да се удължи до 18 – 44 часа при пациенти с тежка хронична бъбречна недостатъчност. Въпреки това, фармакологичната активност на еднократна доза калцитриол продължава поне 4 дни. Калцитриол се елиминира чрез жлъчката и подлежи на enteroхепатална циркулация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Субхронични изследвания за токсичност при плъхове и кучета показват, че калцитриол при перорална доза от 20 ng/kg/ден (два пъти по-висока от обичайната доза при хора) за период до 6 месеца не предизвиква или води до поява на минимални нежелани реакции. Доза от 80 ng/kg/ден (8 пъти по-висока от обичайната доза при хора) за период до 6 месеца предизвиква умерено изразени нежелани реакции; наблюдаваните промени изглежда са главно резултат от продължителна хиперкалциемия.

Изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове показват, че перорални дози до 300 ng/kg/ден (30 пъти по-високи от обичайната доза при хора) не влияят неблагоприятно върху репродукцията. При зайци се наблюдават множество фетални аномалии в две котила след прилагане на перорална токсична за майката доза от 300 ng/kg/ден и в едно котило след приложение на 80 ng/kg/ден, но не и при 20 ng/kg/ден (два пъти по-висока от обичайната доза при хора). Въпреки че няма статистически значими разлики между лекуваните групи и контроли в броя на котилата или фетусите, показващи аномалии, възможността тези резултати да се дължат на приложение на калцитриол не може да бъде отхвърлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Бутилхидроксианизол (E320)

Бутилхидрокситолуен (E321)

Фракционирано кокосово масло

Съдържание на капсулната обвивка

Желатин

Глицерол (E422)

Сорбитол (E420)

Титанов диоксид (E171)



Хинолиново жълто (E104)

Мастилото съдържа:

Рафиниран шеллак (E904)

Черен железен оксид (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

Видове опаковки

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 на пазара.

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 2006 г.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

