Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/148/rocaltrol-0-25-mcg-100-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A11CC04

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ROCALTROL 0.25 mikrogram yumuşak kapsül

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sentetik kalsitriol	0.25 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Sorbitol	2.87 – 4.37 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Yumuşak kapsül
Bir yarısı kahverengi-turuncu ila kırmızı-turuncu arası, opak; diğer yarısı beyaz opak yumuşak kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
ROCALTROL aşağıdaki durumlarda endikedir:
- Yerleşmiş postmenopozal osteoporoz,
- Kronik böbrek yetersizliği olan, özellikle hemodiyaliz yapılan hastalardaki renal osteodistrofi,
- Orta ile ağır kronik böbrek yetersizliği (pre-diyaliz) bulunan hastalarda sekonder hiperparatiroidi,
- Postoperatif hipoparatiroidi,
- İdyopatik hipoparatiroidi,
- Psödohipoparatiroidi,
- D vitaminine bağımlı raşitizm,
- D vitaminine dirençli, hipofosfatemik raşitizm.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
ROCALTROL'ün optimum günlük dozu, serum kalsiyum düzeyine göre her hastada dikkatle belirlenmelidir. ROCALTROL tedavisine daima mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve serum kalsiyum düzeyi dikkatle izlenmedikçe doz arttırılmamalıdır (Bkz. Hasta izleme).

ROCALTROL'ün optimum etkililiği için ön koşul, tedavinin başlangıcında yeterli ancak aşırı olmayan kalsiyum alımıdır (erişkinlerde günde yaklaşık 800 mg). Kalsiyum takviyesi gerekli olabilir.

ROCALTROL kullanan bazı hastalar, gastrointestinal bölgeden kalsiyum emilimini artırdığından, daha az kalsiyum alarak beslenebilirler. Hiperkalsemi gelişmesine eğilimi olan hastalarda, sadece düşük dozlarda kalsiyum gerekli olabilir veya kalsiyum takviyesi gerekmeyebilir.

Toplam günlük kalsiyum alımı (örn., besinlerden ve gerektiğinde ilaçlardan) yaklaşık olarak 800 mg olmalıdır ve 1000 mg'ı geçmemelidir.

Hasta izleme:
ROCALTROL tedavisinin stabilizasyon fazında serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir. ROCALTROL'ün optimum dozu belirlendiğinde, serum kalsiyum düzeyleri ayda bir (veya aşağıdaki farklı endikasyonlar için önerilen aralıklarla) kontrol edilmelidir. Serum kalsiyum düzeyinin tayin edileceği örnekler için kan alınırken turnike uygulanmamalıdır.

Serum kalsiyum düzeyleri, normalin (9-11 mg/100 mL ya da 2250-2750 mikromol/L) 1 mg/100 mL (250 mikromol/L) üzerine çıktığında ya da serum kreatinin değeri 120 mikromol/L'nin üzerine yükseldiğinde normokalsemi sağlanana kadar ROCATROL ile tedavi derhal durdurulmalıdır. Hiperkalsemi dönemleri sırasında, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri her gün izlenmelidir. Normal düzeyler elde edildiğinde, ROCALTROL, daha önce kullanılandan 0.25 mikrogram daha düşük olan bir günlük dozda verilerek tedavi sürdürülür. Günlük diyetle alınan kalsiyum hesaplanmalı ve gereğinde doz ayarlanmalıdır.

Postmenopozal osteoporoz
ROCALTROL'ün tavsiye edilen dozu günde iki kez 0.25 mikrogram'dır.

Tedaviye başladıktan sonra, 1., 3. ve 6. aylarda ve bundan sonraki her 6 ayda bir serum kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçülmelidir.

Renal osteodistrofi (diyaliz hastaları)
Başlangıç dozu günde 0.25 mikrogram'dır. Serum kalsiyum düzeyleri normal veya hafif düşük olan hastalarda, gün aşırı 0.25 mikrogram'lık dozlar yeterlidir. İki ila dört hafta içinde biyokimyasal parametrelerde ve hastalığın klinik belirtilerinde yeterli bir yanıt görülmez ise, doz iki ila dört haftalık aralıklarla günde 0.25 mikrogram artırılabilir. Bu dönemde serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir. Hastaların çoğu günde 0.5 mikrogram ila 1.0 mikrogram arasındaki doza yanıt verirler.

İki veya üç eşit doza bölünmüş, 0.1 mikrogram/kg/hafta başlangıç dozunda ve geceleri verilen oral ROCALTROL puls (aralıklı) tedavisinin daimi tedaviye dirençli olan hastalarda bile etkili olduğu bulunmuştur. Haftada 12 mikrogram'lık maksimum toplam kümülatif doz aşılmamalıdır.

Sekonder hiperparatiroidizm (pre-diyaliz hastaları)
Orta ila ağır böbrek yetmezliği, yani kreatinin klerensi (Kl_{KR}) 15 ila 55 mL/dakika olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm ve bunun sonucunda ortaya çıkan metabolik kemik hastalığının tedavisi için ROCALTROL'ün önerilen başlangıç dozu erişkinlerde ve 3 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalarda (1.73 m^2 yüzey alanına göre düzeltilmiş) günde 0.25 mikrogram'dır. Bu doz gerekirse 0.5 mikrogram/gün dozuna yükseltilebilir.

Hipoparatiroidizm, raşitizm
ROCALTROL'ün önerilen başlangıç dozu sabahları verilen günlük 0.25 mikrogram'dır. Biyokimyasal parametreler ve hastalığın klinik belirtilerinde yeterli bir yanıt görülmez ise, doz iki ila dört haftalık aralıklarla artırılabilir. Bu dönemde, serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir. Hiperkalsemi gözlenecek olursa, normokalsemi yeniden oluşuncaya dek ROCALTROL derhal kesilmelidir. Beslenme ile kalsiyum alınmasının azaltılması gereği de önemle dikkate alınmalıdır.

Hipoparatiroidi olan hastalarda bazen malabsorpsiyon görülmektedir. Bu nedenle daha yüksek dozda ROCALTROL gerekebilir.

Hekimin hipoparatiroidisi olan gebe bir kadına ROCALTROL'ü reçete etmeyi düşünmesi halinde gestasyonun son yarısında dozun yükseltilmesi gerekebilir, doz doğumdan sonra ve emzirme döneminde azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:
ROCALTROL kapsüller tercihen bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
ROCALTROL'ün böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım dozuna ilişkin bilgiler yukarıda verilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:
ROCALTROL'ün karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
ROCALTROL kapsülün pediyatrik popülasyon üzerindeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda spesifik doz ayarlamaları gerekli değildir. Serum kalsiyum ve kreatininin izlenmesi konusundaki genel önerilere dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kalsitriole (veya aynı sınıftan ilaçlara) veya ROCALTROL'ün bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Hiperkalsemi ile seyreden tüm hastalıklarda ve metastatik kalsifikasyonda,
- Vitamin D toksisitesi bulgusu varlığında ROCALTROL kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Kalsitriol tedavisi ile hiperkalsemi oluşumu arasında yakın bir ilişki vardır. Diyetteki değişikliklerin sonucunda (örn., süt ürünlerinin fazla tüketilmesi) veya kalsiyum preparatlarının kontrolsüz kullanımı ile kalsiyum alımında ortaya çıkan ani bir artış hiperkalsemiye neden olabilir. Hastalara ve ailelerine, verilen diyete kesin olarak uyulması gerektiği tavsiye edilmeli ve hiperkalsemi semptomlarını nasıl tanıyacakları kendilerine öğretilmelidir. Serum kalsiyum düzeyleri normalin (9-11 mg/100 mL veya 2250-2750 mikromol/L) 1mg/100 mL (250 mikromol/L) üzerine çıktığında ya da serum kreatinini 120 mikromol/L'nin üzerine yükseldiğinde normokalsemi sağlanana kadar ROCALTROL ile tedavi derhal durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hareketsiz hastalar, örneğin operasyon geçirmiş olan hastalarda, hiperkalsemi riski özellikle yüksektir.

Kalsitriol serumdaki inorganik fosfat düzeylerini artırır. Bu durum hipofosfatemisi olan hastalarda istenilen bir durumken, ektopik kalsifikasyon tehlikesi nedeniyle böbrek yetmezliği

olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu vakalarda, uygun fosfat bağlayıcı ilaçların oral uygulanması ve fosfat açısından fakir diyetle plazma fosfat düzeyi normal düzeyde (2-5 mg/100 mL veya 0.65-1.62 mmol/L) tutulmalıdır.

Serum kalsiyumu x fosfat (Ca x P) ürününün 70 mg^2/dL^2'yi geçmesine izin verilmemelidir.

D vitaminine dirençli raşitizmi (ailesel hipofosfatemi) olan ve ROCALTROL ile tedavi edilen hastalar oral fosfat tedavilerine devam etmelidirler. Buna karşılık ROCALTROL'ün fosfatın barsak emilimini uyarabileceği hesaba katılmalıdır; çünkü bu etki fosfat takviyesi gereğini değiştirebilir. Gerekli olan düzenli laboratuar incelemeleri; kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalen fosfatazın serum düzeylerinin ve 24 saatlik idrardaki kalsiyum ve fosfat içeriğinin saptanmasını içerir. ROCALTROL ile tedavinin stabilizasyon fazında, serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kalsitriol mevcut olan en aktif D vitamini metaboliti olduğu için, ROCALTROL tedavisi sırasında başka bir D vitamini preparatı reçete edilmemelidir. Böylece D hipervitaminozu oluşması önlenmiş olur.

Eğer hasta ergokalsiferolden (D_2 vitamini) kalsitriole geçirilmişse, kandaki ergokalsiferol düzeyinin bazal değerlere dönmesi birkaç ay sürebilir (bkz. Bölüm 4.9).

Böbrek fonksiyonları normal olan ve ROCALTROL alan hastalar dehidrasyondan kaçınmalıdırlar. Yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

ROCATROL sorbitol (E420) ihtiva eder. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kalsitriol, D_3 vitamininin en aktif metabolitlerinden biri olduğu için, olası ek etkilerden ve hiperkalsemiden kaçınmak için ROCALTROL tedavisi sırasında D vitamini ve türevlerinin farmakolojik dozlarının kullanımından kaçınılmalıdır.

Beslenme ile ilgili, özellikle ek kalsiyum takviyeleri ile ilgili talimatlara kesin olarak uyulmalı ve kalsiyum içeren preparatların ek olarak kontrolsüz kullanımından kaçınılmalıdır.

Bir tiyazid diüretiği ile eşzamanlı tedavi hiperkalsemi riskini artırır. Kalsitriol dozu, digital ile tedavisi süren hastalarda dikkatle belirlenmelidir; çünkü bu hastalardaki hiperkalsemi kardiyak aritmilere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kalsiyum emilimini artıran D vitamini analogları ve kalsiyum emilimini inhibe eden kortikosteroidler arasında fonksiyonel bir antagonizma ilişkisi mevcuttur.

Magnezyum içeren ilaçlar (örn. antiasitler) hipermagnezemi yapabilirler ve bu nedenle kronik böbrek diyalizinde olup ROCALTROL alan hastalarda kullanılmamalıdırlar.

ROCALTROL'ün barsaklar, böbrekler ve kemiklerdeki fosfatın taşınması üzerinde de bir etkisi olduğu için, fosfat bağlayıcı ilaçların dozu serum fosfat konsantrasyonuna (normal değerler: 2-5 mg/100 mL veya 0.65-1.62 mmol/L) göre ayarlanmalıdır.

D vitaminine dirençli raşitizmi (ailesel hipofosfatemi) olan hastalar oral fosfat tedavilerine devam etmelidirler. Buna karşılık, ROCALTROL'ün fosfat barsak emilimini uyarabileceği hesaba katılmalıdır; çünkü bu etki fosfat takviyesi gereğini değiştirebilir.

Fenitoin veya fenobarbital gibi enzim indükleyicilerinin verilmesi metabolizmada artışa ve bu nedenle kalsitriolün serum konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Buna bağlı olarak, bu ilaçlarla birlikte verilmesi gerektiğinde, kalsitriolün daha yüksek dozlarda uygulanması gerekebilir.

Kolestiramin, yağda çözünen vitaminlerin barsaktan emilimini azaltabilir ve bu nedenle Rocaltrol'ün barsaktan emilimini bozabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
D vitamininin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi
ROCALTROL, kesin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe tavşanlarda D vitamininin fatal doza yakın oral dozları ile fetüslerde supravalvüler aort stenozu oluşturulmuştur. D vitamininin çok yüksek dozlarda bile insanda teratojen olduğunu gösteren veri mevcut değildir. ROCATROL ancak ilacın gebe kadına olan potansiyel yararı fetüse olan riskinden fazla olduğu durumlarda uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi
Ekzojen kalsitriol anne sütüne geçmektedir. Annede hiperkalsemi oluşma potansiyeli ve anne sütü alan bebeklerde ROCALTROL'e bağlı advers reaksiyonlar görülme olasılığı göz önüne alındığında, anne ve bebeğin serum kalsiyum düzeyleri izlendiği sürece anneler ROCALTROL kullanırken emzirebilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, kalsitriolün 300 ng/kg/gün'e kadar olan dozlarda (genel insan dozunun 30 katı) üremeyi olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Tavşanlarda, kalsitriol 300 ng/kg/gün'lük dozda, bazı maternal ve fetotoksik etkiler oluşturmuştur; ancak 20 veya 80 ng/kg/gün'lük dozlarda (olağan insan dozunun 8 katı) advers etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bildirilen advers olayların farmakodinamik profili göz önüne alındığında bu ilacın güvenilir olduğu veya bu aktiviteleri olumsuz etkilemesinin beklenmediği kabul edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor:
Üriner sistem enfeksiyonları (kronik)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
Aşırı duyarlılık reaksiyonları (kaşıntı, döküntü, ürtiker ve çok seyrek olarak ciddi eritematöz deri bozuklukları)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Seyrek:
Anoreksi (akut)

Bilinmiyor:
Distrofi (kronik)

Sinir sistemi hastalıkları
Seyrek:
Baş ağrısı (akut)

Bilinmiyor:
Duyusal bozukluklar, apati (kronik)

Gastrointestinal hastalıklar
Seyrek:
Bulantı, kusma, abdominal ağrı veya mide ağrısı, konstipasyon (akut)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor:
Büyümenin durması (kronik)

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor:
Poliüri (kronik)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor:
Susama ile birlikte ateş, susama/polidipsi, dehidrasyon (kronik)

Araştırmalar
Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda görülen kronik hiperkalsemi, serum kreatinindeki artışla ilişkili olabilir.

Kalsitriol, D vitamini aktivitesine sahip olduğu için, hiperkalsemi sendromu veya kalsiyum intoksikasyonu (hiperkalseminin derecesine ve süresine bağımlı olarak) gibi aşırı dozda D vitamini alındığında görülenlere benzer advers etkiler ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve bölüm 4.4). Seyrek olarak görülen semptomlar yukarıda sistem organ sınıflarına göre verilmiştir.

Kalsitriolün biyolojik yarı ömrü kısa olduğu için farmakokinetik araştırmalar, tedavinin birkaç gün süreyle kesilmesi (D3 vitamini preparatları ile tedavide görülene göre çok daha hızlı bir şekilde) ile birlikte yükselmiş olan serum kalsiyum düzeyinin normalleştiğini göstermiştir.

Eş zamanlı hiperkalsemi ve hiperfosfatemide (>6 mg/100 mL veya >1.9 mmol/L) yumuşak doku kalsifikasyonu oluşabilir ve bu radyografik olarak görülebilir.

Pazarlama sonrası veriler
ROCATROL'ün tüm endikasyonlarında, 15 yıllık klinik kullanımında bildirilen advers etki insidansı çok düşüktür ve görülen hiperkalsemi dahil her bir etkinin oluşma oranı %0.001 veya daha düşüktür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Asemptomatik hiperkalseminin tedavisi (bkz. Bölüm 4.2):
Kalsitriol D vitamininin bir türevi olduğu için, aşırı doz semptomları D vitamininin aşırı doz semptomlarıyla aynıdır. ROCALTROL ile birlikte yüksek dozda kalsiyum ve fosfat alınması da benzer semptomlara yol açabilir. Serum kalsiyumu x fosfat (Ca x P) ürününün 70 mg^2/dL^2'yi geçmesine izin verilmemelidir. Diyalizatta kalsiyum düzeyinin yüksek olması da hiperkalsemi gelişimine katkıda bulunabilir.

D vitamini intoksikasyonunun akut semptomları: Anoreksi, baş ağrısı, kusma ve kabızlıktır.

Kronik semptomlar: Distrofi (güçsüzlük, kilo kaybı), duyusal bozukluklar, susama ile birlikte ateş, poliüri, dehidrasyon, apati, büyümenin durması ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Renal korteks, miyokard, akciğerler ve pankreasta metastatik kalsifikasyon ile birlikte hiperkalsemi ortaya çıkar.

Yanlışlıkla alınan aşırı dozun tedavisinde aşağıdaki önlemler alınmalıdır:
Daha fazla emilimi önlemek için hemen gastrik lavaj veya kusturma; fekal yoldan atılımı artırmak için sıvı parafin verilmesi; serum kalsiyumunun sürekli olarak belirlenmesi önerilir. Eğer serumdaki yüksek kalsiyum düzeyi devam ederse, fosfatlar ve kortikosteroidler verilebilir ve yeterli diürez sağlayacak önlemler alınabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Vitamin D ve analogları
ATC kodu: A11CC04

Etki mekanizması:
Kalsitriolün bilinen iki etki yeri barsak ve kemiklerdir.

İnsan barsak mukozasında bir kalsitriol reseptör-bağlayıcı proteininin mevcut olduğu görülmektedir. Diğer bulgular kalsitriolün böbrekler ve paratiroid bezleri üzerine de etki edebileceğini düşündürmektedir. Kalsitriol, barsaklarda kalsiyum taşınmasının uyarılmasında D_3 vitamininin bilinen en aktif formudur. Akut üremik sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kalsitriolün barsaklardan kalsiyum emilimini uyardığı gösterilmiştir.

Üremik hastaların böbrekleri, prekürsör D vitamininden oluşturulan aktif hormon olan kalsitriolü yeterince sentezleyemezler. Bunun sonucunda ortaya çıkan hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm böbrek yetmezliğindeki metabolik kemik hastalığının en büyük nedenlerinden birisidir. Bununla beraber üremi sırasında biriken kemik için toksik diğer maddeler de (örn., alüminyum) bu tablonun oluşumuna katkıda bulunabilir.

ROCALTROL'ün renal osteodistrofideki yararlı etkisinin hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizmin düzeltilmesi sonucunda çıktığı görünmektedir. ROCALTROL'ün başka bağımsız yararlı etkiler oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.

Klinik çalışmalar/ etkililik çalışmaları:
Kalsitriol, D_3 vitamininin en önemli aktif metabolitlerinden biridir. Normal olarak böbrekte prekürsörü olan 25-hidroksikolekalsiferolden (25-HCC) oluşur. Günlük fizyolojik üretimi normal olarak 0.5-1.0 mikrogram'dır ve kemik sentezinin arttığı dönemlerde (örn., büyüme veya gebelik) biraz daha yüksektir. Kalsitriol, kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır ve kemik mineralizasyonunu düzenler. Tek doz kalsitriolün farmakolojik etkisi yaklaşık 3-5 gün sürer.

Kalsitriol kemik üzerindeki etkisini kalsiyum homeostazını düzenleyerek yapar. Kalsitriolün, iskelette osteoblastik aktiviteyi stimüle edici etkilerini de kapsayan, kalsiyum homeostazını düzenlemedeki önemli rolü osteoporozdaki terapötik etkilerini de açıklar.

Belirgin böbrek bozukluğu olan hastalarda, endojen kalsitriol sentezi mukayeseli olarak azalır veya tamamen durabilir. Bu eksiklik renal osteodistrofinin gelişiminde önemli bir rol oynar.

Renal osteodistrofili hastalarda, ROCALTROL'ün oral verilmesi kalsiyumun barsaktan emilimindeki azalmayı, hipokalsemiyi, yükselmiş olan serum alkalen fosfatazı ve serum paratiroid hormon konsantrasyonunu normale döndürür. Kalsitriol kemik ve kas ağrısını hafifletir ve osteitis fibroza ve diğer mineralizasyon kusurlarındaki histolojik değişiklikleri de düzeltir.

Postoperatif hipoparatiroidi, idyopatik hipoparatiroidi ve psödohipoparatiroidisi olan hastalarda, hipokalsemi ve hipokalseminin klinik semptomları ROCALTROL tedavisi ile hafifletilir.

D vitaminine bağımlı raşitizmi olan hastalarda serum kalsitriol düzeyleri düşüktür veya sıfırdır. Kalsitriolün böbrekteki endojen sentezi yetersiz olduğu için ROCALTROL yerine koyma tedavisi şeklinde kabul edilmektedir.

Plazma kalsitriol düzeyleri azalmış olan D vitaminine dirençli raşitizm ve hipofosfatemili hastalarda ROCALTROL tedavisi, fosfatların tübüler eliminasyonunu azaltır ve eş zamanlı uygulanan fosfat tedavisi ile kemik gelişimini normale döndürür.

Neonatal hepatit, biliyer atrezi, sistinozis ve besinsel kalsiyum ve D vitamini eksikliğine bağlı olan raşitizmin değişik diğer formlarında hastalar ROCALTROL tedavisinden faydalanmışlardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Emilim:
Kalsitriol barsaklardan hızla emilir. ROCALTROL'ün 0.25 mikrogram ila 1 mikrogram'lık oral tek doz uygulamasından sonra kalsitriolün doruk serum konsantrasyonları üç ila altı saat içinde elde edilir.

Çoklu uygulamadan sonra serum kalsitriol düzeyleri 7 gün içinde kararlı duruma ulaşır, kararlı durum konsantrasyonu uygulanan kalsitriol dozu ile ilişkilidir.

Dağılım:
ROCALTROL'ün 0.5 mikrogram'lık oral tek doz uygulanmasından sonra, kalsitriolün ortalama serum konsantrasyonları, başlangıç değeri olan 40.0 ± 4.4 pg/mL'den iki saat sonra 60.0 ± 4.4 pg/mL'ye yükselmiş, dört saat sonra 53.0 ± 6.9 pg/mL'ye, sekiz saat sonra 50.0 ± 7.0 pg/mL'ye, on iki saat sonra 44.0 ± 4.6 pg/mL'ye ve yirmi dört saat sonra 41.5 ± 5.1 pg/mLye düşmüştür. Kalsitriol ve D vitamininin diğer metabolitleri kanda taşınırken spesifik plazma proteinlerine bağlanırlar.

Ekzojen kalsitriolün anne kanından fetal kan dolaşımına ve anne sütüne geçtiği kabul edilir.

Biyotransformasyon:
Kalsitriolün her biri farklı bir D vitamini aktivitesi gösteren çeşitli metabolitleri saptanmıştır.

Eliminasyon:
Kalsitriolün serumdaki eliminasyon yarı ömrü 9-10 saattir.

Buna karşılık tek doz kalsitriolün farmakolojik etkisi en az yedi gün sürmektedir. Kalsitriol safra ile atılır ve enterohepatik dolaşıma katılır.

Sağlıklı gönüllülere radyoaktif kalsitriol'ün intravenöz uygulanmasından sonra, 24 saat içinde radyoaktivitenin yaklaşık %27'si dışkıda ve yaklaşık %7'si idrarda bulunmuştur.

Sağlıklı gönüllülere 1 mikrogram radyoaktif kalsitriol'ün oral verilmesinden sonra, tüm radyoaktivitenin yaklaşık %10'u 24 saat içinde idrarda saptanmıştır. Radyoaktif kalsitriolün intravenöz uygulamasından sonraki altıncı gün, kümülatif radyoaktivite atılımının %16'sının idrar, %49'unun dışkı ile olduğu tespit edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Nefrotik sendromu olan ya da hemodiyalizdeki hastalarda, kalsitriolün serum düzeyleri azalmış ve doruk düzeylere ulaşma süresi uzamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Farelerde ve sıçanlarda yapılan akut toksisite çalışmaları, kalsitriolün ortalama oral letal dozunun 1.35-3.9 mg/kg olduğunu göstermiştir. Bu değerler, günde iki kere 0.25 mikrogram'lık önerilen klinik dozdan (yaklaşık olarak 8-10 ng/kg/gün) birkaç kat daha yüksektir.

Sıçanlarda ve köpeklerdeki subkronik toksisite çalışmaları, kalsitriolün 6 aya kadar uygulanan 20 ng/kg/gün'lık oral dozda (genel insan dozunun iki katı) advers etki oluşturmadığını veya minimum düzeyde advers etki oluşturduğunu göstermiştir. 6 aya kadar uygulanan 80 ng/kg/gün'lük bir doz (genel insan dozunun sekiz katı) orta derecede advers etkiler oluşturmuş olup görülen değişiklikler primer olarak uzun süreli hiperkalseminin sonucu olarak görülmektedir.

Fertilite bozukluğu
Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, kalsitriolün 300 ng/kg/gün'e kadar olan dozlarda (genel insan dozunun 30 katı) üremeyi olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Tavşanlarda, kalsitriol 300 ng/kg/gün'lük dozda, bazı maternal ve fetotoksik etkiler oluşturmuştur; ancak 20 veya 80 ng/kg/gün'lük dozlarda (olağan insan dozunun 8 katı) advers etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Butil hidroksianisol
Butil hidroksitoluen
Fraksiyonlandırılmış hindistan cevizi yağı
Jelatin
%85'lik gliserin
Kuru Karion 83 maddesi (sorbitol (E420), mannitol (E421), hidrojen hidrolize nişasta)
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 ve 100 adet kapsül içeren blister ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI
129/1

9İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 02.09.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ