

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26020925
Разрешение №	9709 / 31.05.2010
Одобрение №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rocaltrol 0,25 micrograms soft capsules  
Рокалтрол 0,25 микрограма меки капсули

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула Rocaltrol от 0,25 микрограма съдържа 0,25 микрограма калцитриол като активно вещество.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули

Rocaltrol 0,25 микрограма меки капсули са овални, кафяво-оранжеви до червено-оранжеви от едната страна и почти бели от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- установена остеопороза в постменопауза
- бъбречна остеоидистрофия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, особено при болни на хемодиализа
- вторичен хиперпаратиреоидизъм при пациенти с умерена до тежка хронична бъбречна недостатъчност (преддиализа)
- постоперативен хипопаратиреоидизъм
- идиопатичен хипопаратиреоидизъм
- псевдохипопаратиреоидизъм
- витамин D-зависим рахит
- витамин D-резистентен рахит с хипофосфатемия

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Капсулите трябва да се преглъщат цели, за предпочитане след хранене, с течност.

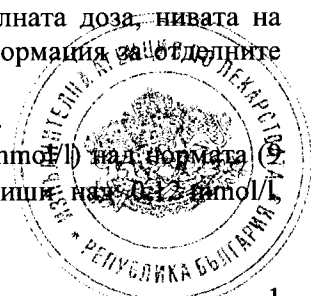
Оптималната дневна доза на калцитриол трябва да бъде внимателно определена за всеки пациент въз основа на нивото на серумния калций.

Лечението трябва винаги да се започва от най-ниската възможна доза и не трябва да се увеличава без да се проследява внимателно серумния калций.

По време на стабилизиращата фаза на лечение с калцитриол серумните нива на калция трябва да се проверяват най-малко два пъти седмично. Когато се определи оптималната доза, нивата на серумния калций трябва да се проверяват всеки месец (допълнителна информация за отбелязните показания е дадена по-долу).

Пробите за изследване на серумния калций трябва да се вземат без турникет.

Веднага след като серумните нива на калция достигнат 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) над нормата (до 11 mg/100 ml или 2,25-2,75 mmol/l) или серумният креатинин се повиши над 0,3 mg/dl (26,8 μmol/l), лечението трябва да се прекрати до нормализиране на калциевите нива.



По време на периода на хиперкалциемия нивата на серумния калций и фосфор трябва да се определят ежедневно. Когато се достигнат нормални нива, лечението може да продължи с дневна доза по-ниска с 0,25 микрограма от прилаганата преди. Трябва да се изчисли дневният прием на калций с диетата и, когато е необходимо, да се коригира приемът.

Предпоставка за оптимална ефективност на калцитриол е адекватният, но не прекомерен дневен прием на калций (при възрастни приблизително 800 mg дневно). Може да се наложи приложението на калциеви добавки.

Поради подобрената резорбция на калций в стомашно-чревния тракт, някои пациенти, лекувани с калцитриол, може да се поддържат на по-нисък калциев прием. При пациентите с тенденция към развитие на хиперкалциемия може да се наложи приемане само на ниски дози калций или да не се прилагат добавки въобще.

Общият дневен прием на калций (т.е. от храната и, където е приложимо, от лекарства) трябва да бъде средно приблизително 800 mg и не трябва да надхвърля 1 000 mg.

#### *Проследяване на пациентите*

По време на стабилизиращата фаза на лечение с Rocaltrol серумните нива на калция трябва да се проверяват най-малко два пъти седмично. Когато се определи оптималната доза Rocaltrol, нивата на серумния калций трябва да се проверяват всеки месец (допълнителна информация за отделните показания е дадена по-долу). Пробите за изследване на серумния калций трябва да се вземат без турникет.

Веднага след като серумните нива на калция достигнат 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) над нормата (9 до 11 mg/100 ml или 2,25-2,75 mmol/l) или серумният креатинин се повиши до > 0,12 mmol/l, лечението с Rocaltrol трябва да се прекрати незабавно до нормализиране на калциевите нива.

По време на периода на хиперкалциемия нивата на серумния калций и фосфат трябва да се определят ежедневно. Когато се достигнат нормални нива, лечението с Rocaltrol може да продължи с дневна доза по-ниска с 0,25 микрограма от прилаганата преди. Трябва да се изчисли дневният прием на калций с диетата и, когато е необходимо, да се коригира приемът.

#### • **Остеопороза в постменопауза**

Препоръчваната доза е 0,25 микрограма калцитриол два пъти дневно.

Нивата на серумния калций и креатинина трябва да се определят след 4 седмици, след 3 и 6 месеца и след това през интервали от 6 месеца.

#### • **Бъбречна остео дистрофия (пациенти на диализа)**

Началната дневна доза е 0,25 микрограма. При пациенти с нормални или само леко намалени серумни нива на калций може да са достатъчни дози от 0,25 микрограма през ден. 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 калция трябва да се определят най-малко два пъти седмично. При повечето пациенти отговор се постига при дози между 0,5 и 1,0 микрограма дневно.

За допълнителна информация относно другите мерки, които може да са необходими, вижте точка 4.4.

Установено е, че перорална пулсова терапия с Rocaltrol с начална доза 0,1 микрограма/kg/седмично, разделена на две или три равни дози, приемани вечер, е ефективна дори при пациенти, рефрактерни при непрекъснатата терапия. Не трябва да се надвишава максимална обща кумулативна доза от 12 микрограма седмично.

#### • **Вторичен хиперпаратиреоидизъм (преддиализни пациенти)**

Препоръчваната начална дневна доза Rocaltrol за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм и полученото вследствие на него метаболитно костно заболяване при пациенти с умерена до тежка



хронична бъбречна недостатъчност, т.е. креатининов клирънс 15 до 55 ml/min, е 0,25 микрограма дневно при възрастни и при деца на възраст 3 години или по-големи (адаптирана за площ на повърхността от 1,73 m<sup>2</sup>). Ако е необходимо, тази дозировка може да бъде повишена до 0,5 микрограма дневно.

- **Хипопаратиреоидизъм и рахит**

Препоръчаната начална доза е 0,25 микрограма дневно, приемана сутрин. Ако не се наблюдава задоволителен отговор на биохимичните показатели и клиничните прояви на заболяването, дозата може да се увеличи през интервал от 2 до 4 седмици. През този период серумните нива на калция трябва да се определят най-малко два пъти седмично. Ако се наблюдават признаци на хиперкалциемия, лечението с Rocaltrol трябва да се прекрати незабавно до настъпване на нормокалциемия. Трябва внимателно да се обмисли и понижаване на приема на калций с диетата.

Понякога при пациенти с хипопаратиреоидизъм се наблюдава малабсорбция. Поради това може да са необходими по-високи дози Rocaltrol.

Когато се предписва калцитриол на бременни жени с хипопаратиреоидизъм, трябва да се има предвид, че през втората половина на бременността може да е необходима по-висока доза. Дозата трябва да се намали след раждането или по време на кърменето.

- **Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст няма нужда от коригиране на дозата. Трябва да се спазват общите препоръки за проследяване на серумния калций и креатинина.

- **Деца**

Няма достатъчно данни за приложението на продукта при деца.

#### 4.3 **Противопоказания**

- Свръхчувствителност към калцитриол или към други вещества от същата терапевтична категория (витамин D или метаболити), или към някое от помощните вещества.
- Всички заболявания, свързани с хиперкалциемия.
- При наличие на признаци за витамин D токсичност.

#### 4.4 **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Съществува тясна зависимост между лечението с калцитриол и развитието на хиперкалциемия. Рязко повишаване на приема на калций в резултат на промени в диетата (напр. повишена консумация на млечни продукти) или неконтролиран прием на калциеви продукти може да отключи хиперкалциемия. Пациентите и техните семейства трябва да бъдат уведомени, че стриктното спазване на предписаната диета е задължително и трябва да се инструктират да разпознават симптомите на хиперкалциемия. Лечението с Rocaltrol трябва да се преустанови незабавно, когато нивата на серумния калций достигнат 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) над нормата (9-11 mg/100 ml или 2,25-2,75 mmol/l), или серумният креатинин се повиши > 0,12 mmol/l, докато се постигне нормокалциемия (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Обездвижени пациенти, напр. болни, които са претърпели операция, са изложени на повишен риск от хиперкалциемия.

Калцитриол повишава нивата на неорганичните фосфати в серума. Въпреки че това е желано при пациенти с хипофосфатемия, необходимо е внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност поради опасност от ектопично калцифициране.



В такива случаи фосфатите в плазмата трябва да се поддържат на нормално ниво (2-5 mg/100 ml или 0,65-1,62 mmol/l) чрез перорално приложение на подходящи фосфат-свързващи средства и нискофосфатна диета.

Не трябва да се допуска производението на серумния калций по фосфатите (Ca x P) да надхвърля 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> или 5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>.

Пациентите с витамин D-резистентен рахит (фамилна хипофосфатемия), които се лекуват с Rocaltrol, трябва да продължат пероралната терапия с фосфати. Трябва обаче да се вземе предвид възможното стимулиране на чревната абсорбция на фосфати от Rocaltrol, 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 лечението с калцитриол не трябва да се предписват други продукти с витамин D. По този начин може да се предотврати развитието на хипервитаминоза D.

Ако пациентът премине от ергокалциферол (витамин D<sub>2</sub>) на калцитриол, може да са необходими няколко месеца докато нивата на ергокалциферол в кръвта се върнат до изходното си ниво (*вж. също точка 4.9 Предозиране*).

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

При пациенти с нормална бъбречна функция, хроничната хиперкалциемия може да се дължи на повишени нива на серумен креатинин.

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тъй като калцитриол е един от най-активните метаболити на витамин D<sub>3</sub>, витамин D и неговите производни не трябва да се прилагат едновременно с калцитриол, за да се избегнат възможните адитивни ефекти и хиперкалциемията. Ако пациентът премине от ергокалциферол (витамин D<sub>2</sub>) на калцитриол, може да са необходими няколко месеца докато нивата на ергокалциферол в кръвта се върнат до изходното си ниво.

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

Едновременното лечение с тиазидни диуретици увеличава риска от хиперкалциемия. Трябва да се внимава при приложение на калцитриол при пациенти, подложени на лечение с дигиталисови продукти, тъй като хиперкалциемията при такива пациенти може да причини аритмии (*вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

Отношения на функционален антагонизъм съществуват между аналозите на витамин D, които засилват калциевата резорбция, и кортикостероидите, които я потискат.

Магнезий-съдържащи лекарства (напр. антиациди) не трябва да се прилагат едновременно при пациенти на хронична хемодиализа, защото това може да предизвика хипермагнезиемия.

Тъй като калцитриол повлиява фосфатния транспорт в червата, бъбреците и костите, дозировката на фосфат-свързващите средства трябва да се коригира в съответствие със серумните фосфатни концентрации (нормални стойности: 2-5 mg/100 ml или 0,65-1,62 mmol/l).

Пациентите с витамин D-резистентен рахит (фамилна хипофосфатемия) трябва да продължат пероралната терапия с фосфати. Трябва обаче да се има предвид, че калцитриол може да



стимулира чревната абсорбция на фосфатите и поради това да се наложи коригиране на дозата на фосфатните добавки.

Приложението на ензимни индуктори като фенитоин или фенобарбитал може да доведе до засилен метаболизъм и по този начин да намали серумните концентрации на калцитриол. Поради това, ако тези лекарствени продукти се приемат едновременно, може да са необходими по-високи дози калцитриол.

Колестирамин може да намали чревната резорбция на мастно-разтворимите витамини и по този начин на влоши чревната резорбция на калцитриол.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Сублетални перорални дози на витамин D са предизвикали суправалвуларна аортна стеноза при фетуси на бременни зайци. Няма данни, които да дават основание да се предположи, че витамин D е тератогенен за хора дори във високи дози. Калцитриол трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза надхвърля възможния риск за фетуса.

Може да се приеме, че екзогенният калцитриол преминава в кърмата. С оглед на възможността от хиперкалциемия на майката и от нежелани реакции при кърмачетата майките могат 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 от докладваните нежелани реакции, този лекарствен продукт се възприема като безопасен или малко вероятен да има ефект върху тези способности.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### ***Клинични проучвания***

Тъй като калцитриол действа като витамин D, нежеланите реакции, които може да възникнат, са подобни на тези, наблюдавани при предозиране на витамин D, т.е. синдром на хиперкалциемия или калциева интоксикация (в зависимост от тежестта и продължителността на хиперкалциемията). (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение и точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Понякога се появяват остри симптоми, свързани с анорексия, главоболие, гадене, повръщане, коремна или стомашна болка и запек. Поради краткото биологично време на полуживот на калцитриол, фармакокинетичните изследвания са показали нормализиране на повишените нива на серумния калций до няколко дни след преустановяване на лечението, т.е. много по-бързо отколкото при лечение с производни на витамин D<sub>3</sub>.

Може да се развият хронични симптоми, като дистрофия, сетивни нарушения, фебрилитет със жажда/полидипсия, полиурия, дехидратация, апатия, спиране на растежа и инфекции на пикочните пътища.

При едновременно възникване на хиперкалциемия и хиперфосфатемия над 6 mg/100 ml или над 1,9 mmol/l може да се развие калцификация на меките тъкани. Тя може да се установи рентгенографски.

При чувствителни пациенти може да се развият реакции на свръхчувствителност (сърбеж, обрив, уртикария и много рядко тежки еритематозни кожни нарушения).

##### ***Лабораторни отклонения***



При пациенти с нормална бъбречна функция, хроничната хиперкалциемия може да бъде свързана с повишен серумен креатинин.

### **Постмаркетингов опит**

Броят на нежеланите реакции, съобщени през дългогодишната клинична употреба, е много малък за всички показания. Всяка нежелана реакция, включително хиперкалциемия, възниква много рядко ( $\leq 0,001\%$ ).

## **4.9 Предозиране**

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

Тъй като калцитриол е производно на витамин D, симптомите при предозиране са същите както при предозиране на витамин D.

Приемането на високи дози калций и фосфати заедно с калцитриол може да предизвика подобни симптоми. Не трябва да се допуска производението на серумния калций по фосфатите ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) да надхвърля  $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Високо ниво на калция в диализната течност може да допринесе за развитие на хиперкалциемия.

### Симптоми

- на остра интоксикация с витамин D: анорексия, главоболие, повръщане, запек.
- на хронична интоксикация с витамин D: дистрофия (слабост, загуба на тегло), сензорни нарушения, възможен фебрилитет с жажда, полиурия, дехидратация, апатия, спиране на растежа и инфекции на пикочните пътища. Хиперкалциемията се проявява с метастатични калцификати на бъбречната кора, миокарда, белите дробове и панкреаса.

### Лечение

Трябва да се имат предвид следните мерки за лечение на случайно предозиране: незабавна стомашна промивка или предизвикване на повръщане, прилагане на течен парафин, многократно определяне на серумния калций. Ако повишените нива на калция персистират, може да се приложат фосфати и кортикостероиди и да се предприемат мерки за предизвикване на адекватна диуреза. Хиперкалциемия при високи нива ( $>3,2 \text{ mmol/L}$ ) може да доведе до бъбречна недостатъчност особено ако нивата на фосфати в кръвта са нормални или повишени поради нарушена бъбречна функция.

За лечението на безсимптомната хиперкалциемия, вижте точка 4.2.

## **5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

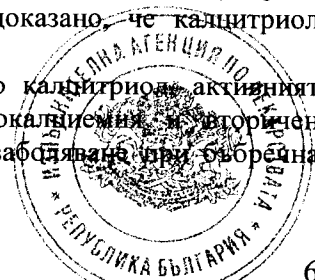
### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

Двете известни места на действие на калцитриол са червата и костите.

Изглежда, че в лигавицата на червата при човека съществува рецептор-свързващ протеин за калцитриол. Допълнителни данни сочат, че калцитриол може да действа също и върху бъбрека и паратироидните жлези. Калцитриол е най-активната известна форма на витамин D<sub>3</sub> за стимулиране на чревния транспорт на калция. При плъхове с остра уремия е доказано, че калцитриол стимулира чревната резорбция на калция.

Бъбреците на пациенти с уремия не могат да синтезират достатъчно калцитриол, активният хормон, образуван от прекурсор на витамин D. Получената хипокалциемия и вторичен хиперпаратиреоидизъм са основната причина за метаболитно костно заболяване при бъбречна



недостатъчност. Други костно-токсични вещества обаче, които се натрупват при уремия (напр., алуминий) може също да допринасят за това.

Благоприятният ефект на Rocaltrol при бъбречна остео дистрофия изглежда се дължи на коригиране на хипокалциемията и вторичния хиперпаратиреоидизъм. Не е сигурно дали Rocaltrol има други независими благоприятни ефекти.

Калцитриол е един от най-важните активни метаболити на витамин D<sub>3</sub>. Нормално той се образува в бъбреците от неговия прекурсор, 25-хидроксиголекалфицерол (25-НСС). Ендогенната продукция на калцитриол обикновено е 0,5-1,0 микрограма дневно и е малко по-голяма в периоди на засилено костно изграждане (напр. при растеж или бременност). Калцитриол засилва чревната резорбция на калция и регулира костната минерализация. Фармакологичният ефект на еднократна доза калцитриол продължава около 3-5 дни.

Ключовата роля на калцитриол в регулиране на калциевата хомеостаза, което включва стимулиране на остеобластната активност на скелета, е фармакологичната основа за терапевтичния му ефект при остеопороза.

При пациенти с изразено бъбречно увреждане, особено при болни на хронична хемодиализа, синтезата на ендогенния калцитриол постоянно намалява и може да се прекрати напълно. Този дефицит играе ключова роля в началото на бъбречната остео дистрофия.

При пациенти с бъбречна остео дистрофия пероралното приложение на калцитриол нормализира чревната резорбция на калция, хипокалциемията, повишената алкална фосфатаза в серума и серумните концентрации на паратироидния хормон. Той облекчава костната и мускулната болка и коригира хистологичните промени, които възникват при фиброзния остейт и другите минерализационни дефекти.

При пациенти с постоперативен хипопаратиреоидизъм, идиопатичен хипопаратиреоидизъм или псевдохипопаратиреоидизъм хипокалциемията и клиничните ѝ прояви се облекчават от лечението с калцитриол.

При пациенти с витамин D-зависим рахит серумните нива на калцитриол са ниски или липсват. Тъй като ендогенната продукция на калцитриол в бъбреците е недостатъчна, трябва да се обмисли заместителна терапия с калцитриол.

При пациенти с витамин D-резистентен рахит и хипофосфатемия, при които плазмените нива на калцитриол са намалени, лечението с калцитриол намалява тубулното елиминиране на фосфатите и при едновременно лечение с фосфати, нормализира костното развитие.

Освен това лечението с калцитриол е било полезно при пациенти с различни други форми на рахит, напр. във връзка с неонатален хепатит, билиарна атрезия, цистиноза и дефицит на калций и витамин D в диетата.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

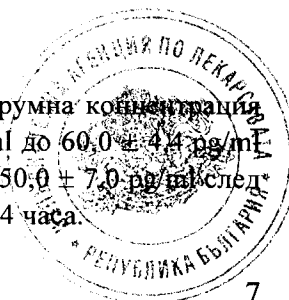
### Резорбция

Калцитриол се резорбира бързо в червата. Максимални серумни концентрации след еднократна перорална доза от 0,25-1,0 микрограма калцитриол са постигнати до 3-6 часа.

След многократно приложение серумните нива на калцитриол достигат равновесно състояние до 7 дни в зависимост от дозата на приложения калцитриол.

### Разпределение

След еднократна перорална доза от 0,5 микрограма калцитриол средната серумна концентрация на калцитриол се е повишила в сравнение с изходното ниво с  $40,0 \pm 4,4$  pg/ml до  $60,0 \pm 4,4$  pg/ml след два часа и след това е спаднала до  $53,0 \pm 6,9$  pg/ml след четири часа, до  $50,0 \pm 7,0$  pg/ml след осем часа, до  $44,0 \pm 4,6$  pg/ml след дванадесет часа и до  $41,5 \pm 5,1$  pg/ml след 24 часа.



По време на транспортирането в кръвта калцитриол и други метаболити на витамин D се свързват със специфични плазмени протеини.

Може да се приеме, че екзогенният калцитриол преминава от майчината кръв в кръвния ток на фетуса и в кърмата.

### Метаболизъм

Идентифицирани са няколко метаболита на калцитриол, всеки от които осъществява различни ефекти на витамин D:  $1\alpha,25$ -дихидрокси-24-оксо-холекалциферол,  $1\alpha,23,25$ -трихидрокси-24-оксо-холекалциферол,  $1\alpha,24R,25$ -трихидрокси-холекалциферол,  $1\alpha,25R$ -дихидрокси-холекалциферол-26, 23S-лактон,  $1\alpha,25S,26$ -трихидрокси-холекалциферол,  $1\alpha,25$ -дихидрокси-23-оксо-холекалциферол,  $1\alpha,25R,26$ -трихидрокси-23-оксо-холекалциферол и  $1\alpha$ -хидрокси-23-карбокси-24,25,26,27-тетранорхолекалциферол.

### Елиминиране

Времето на полуживот на калцитриол от серума е 9-10 часа. Фармакологичният ефект на еднократна доза калцитриол обаче продължава най-малко 7 дни. Калцитриол се екскретира с жлъчката и се подлага на enterohepatic циркуляция. След интравенозно приложение на белязан калцитриол на здрави индивиди около 27 % от радиоактивността се открива във фекалиите и около 7 % в урината след 24 часа. След перорално приложение на 1 микрограм белязан калцитриол на здрави индивиди, приблизително 10 % от общата радиоактивност се открива в урината в рамките на 24 часа.

На шестия ден след интравенозното приложение на белязан калцитриол средната кумулативна екскреция е била 16 % в урината и 49 % във фекалиите.

При пациенти с нефротичен синдром или болни, подложени на хемодиализа, серумните нива на калцитриол са били намалени и времето до достигане на максимални нива е било удължено.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Изпитванията върху острата токсичност при мишки и плъхове показват, че пероралната приблизителна летална доза на калцитриол е била в диапазона 1,35-3,9 mg/kg. Тези стойности са с няколко порядъка по-високи от предлаганата клинична доза от 0,25 микрограма два пъти дневно (приблизително 8-10 ng/kg/на ден).

Шестмесечни изпитвания на токсичността при плъхове и кучета показват, че калцитриол в перорална доза от 20 ng/kg дневно (два пъти повече от обичайната терапевтична доза при хора) за срок до 6 месеца не е предизвикал нежелани реакции или те са били минимални. При 80 ng/kg дневно (8 пъти обичайната доза при хора) за срок до 6 месеца тези реакции са били умерени; наблюдаваните промени най-вероятно са се дължали предимно на пролонгираната хиперкалциемия.

Изпитванията върху репродуктивната токсичност при плъхове показват, че перорални дози до 300 ng/kg/дневно (30 пъти обичайната доза при хора) не са повлияли неблагоприятно репродуктивността. При зайци калцитриол е предизвикал известни токсични ефекти върху майката и плода при перорална доза от 300 ng/kg/дневно, без да причинява нежелани реакции при дози от 20 или 80 ng/kg/дневно (8 пъти обичайната доза при хора).

При два теста *in vitro* не е намерен мутагенен ефект на калцитриол. Допълнителни тестове за мутагенност не са правени. Не са провеждани изследвания за канцерогенност.

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Бутилхидроксианизол  
Бутилхидрокситолуен  
Триглицериди, средно верижни





Желатин  
Глицерол (85 процентен)  
Карион 83 (сорбитол, манитол, хидрогенирано хидролизирано нищесте),  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3. Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

### Стъклени бутилки:

Да се съхранява под 30°C.

Да се пази от светлина.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### Блистери:

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се пази от светлина и влага.

## 6.5 Данни за опаковката

Бутилка от кафяво стъкло с пластмасова запушалка на винт. Бутилките съдържат 30 или 100 капсули.

Картонена опаковка, която може съдържа 30 или 100 капсули (в блистери от PVC/AL фолио с по 10 или 20 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

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" № 16, София 1618, България.

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rocaltrol 0,25 µg меки капсули: Разрешение за употреба № II-6378; рег. № 20020925

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

29.03.1994 г. / подновяване на РУ – 30.10.2008 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2009 г.

