

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rocaltrol 0,25 mikrogram kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: syntetisk calcitriol (biologisk aktiv form av vitamin D)

Kjemiske navn: 1- α ,25-dihydroxycholecalciferol;
(5Z-/E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β ,25-triol.

Kapsler som inneholder 0,25 mikrogram calcitriol.

Hjelpestoff med kjent effekt: sorbitol (E420).

Hver myk kapsel inneholder 2,87 – 4,37 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, myke

Den ene halvdelen av kapselen har en rød-oransje farge og den andre halvdelen en hvit til grå-gul farge. Kapselen er ugjennomsiktig.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sykdommer med forstyrrelse i kalsium/ fosfatometningen som skyldes en nedsatt renal produksjon av 1,25(OH)₂D₃: Renal osteodystrofi. Postoperativ og idiopatisk hypoparatyreoidisme, samt pseudohypo-paratyreoidisme. Osteomalasi av forskjellig etiologi. Renal rakitt. Familiær D-vitaminavhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele.

Generelt: Dosen tilpasses individuelt etter pasientens serumkalsiumnivå. Initialt startes med lavest mulig dose; 0,25 mikrogram/døgn. Denne dosen økes med 0,25 mikrogram hver 2.-4. uke inntil optimal dosering. Vedlikeholdsdosen justeres senere etter de biokjemiske laboratorieverdier, særlig serumkalsium. Vanlig vedlikeholdsdose: 0,5-2 mikrogram/døgn.

Daglig inntak av kalsium, både fra mat og legemidler, bør i gjennomsnitt ligge på 800-1000 mg for å sikre optimal effekt av Rocaltrol.

På grunn av forbedret absorpsjon av kalsium fra mage-og tarmkanalen, kan noen pasienter som bruker Rocaltrol opprettholdes på et lavere inntak av kalsium. Pasienter som viser tendens til å utvikle hyperkalsemi trenger kun lave doser av kalsium eller ingen tilskudd i det hele tatt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av calcitriol kapsler hos barn har ikke blitt undersøkt tilstrekkelig til å kunne gi doseringsanbefalinger. Det er begrensede data tilgjengelig ved bruk hos pediatriske pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet for virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene. Kjent vitamin D-toksisitet. Hyperkalsemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Serumkalsium og -fosfat bør initialt kontrolleres 2 ganger i uken. Regelmessig kontroll av serumkalsium og -fosfat bør senere foretas hver måned. Dette gjelder også pasienter som er behandlet i lang tid og som synes godt innstilt. Hvis kalsiumnivået i serum øker til 1 mg/100 ml (250 µmol/l) over normalverdien (9 til 11 mg/100 ml eller 2250-2750 µmol/l) eller hvis serumkreatinin øker til > 120 µmol/l må behandlingen øyeblikkelig seponeres til normalverdier av kalsium er oppnådd. Serumkalsium og fosfat må kontrolleres daglig under perioden med hyperkalsemi. Når normalverdiene er gjenopprettet kan behandlingen med Rocaltrol gjenopptas, men med en dose 0,25 µg lavere en tidligere brukt. Det bør gjøres en vurdering av daglig inntak av kalsium i diett, og justering foretas hvis nødvendig. Plutselig endringer i kalsiuminntak, for eksempel endret diett, kan fremprovosere hyperkalsemi. Pasienten og hans/hennes familie bør informeres om at den forskrevne dietten må overholdes strengt. Pasienten bør gjøres oppmerksom på hyperkalsemisymptomer og instrueres om å ta kontakt med lege for kontroll av serumkalsium hvis slike symptomer opptrer. Ved behandling av benskymdommer synes risikoen for hyperkalsemi å øke markant når mineraliseringsprosessen er ved å normaliseres. Dosen bør derfor vanligvis reduseres ved tegn på bedring av benskymdommen. Immobiliserte pasienter, f.eks. de som har gjennomgått kirurgiske inngrep, har spesielt høy risiko for hyperkalsemi. Calcitriol øker nivået av uorganisk fosfat i serum. Særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det viktig å regulere serumfosfat før behandling ved å gi perorale fosfatbindere for å redusere risikoen for metastatiske forkalkninger, samt kontrollere serumkreatinin en gang per måned. Magnesiumholdige preparater (hypermagnesemifare) bør ikke gis samtidig. Siden calcitriol er den mest effektive vitamin D-metabolitten som er tilgjengelig skal ingen andre vitamin D-preparater forskrives ved behandling med Rocaltrol, dette for å unngå D-hypervitaminose. Dersom pasienten bytter fra ergocalciferol (vitamin D₂) til calcitriol kan det ta flere måneder før blodnivået av ergocalciferol returnerer til baseline (se pkt. 4.9). Hos pasienter med normal nyrefunksjon kan kronisk hyperkalsemi være assosiert med en økning i serumkreatinin. Pasienter med vitamin D-resistent rakitt (familiær hypofosfatemi) som behandles med Rocaltrol må fortsette med oral fosfatbehandling. Det må imidlertid tas hensyn til at Rocaltrol potensielt kan stimulere tarmabsorpsjonen av fosfat, ettersom denne effekten kan påvirke behovet for fosfattilskudd. Pasienter med normal nyrefunksjon må unngå dehydrering. Tilstrekkelig væsketilførsel må opprettholdes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden calcitriol er den mest effektive vitamin D-metabolitten som er tilgjengelig skal ingen andre vitamin D-preparater forskrives ved behandling med Rocaltrol, dette for å unngå D-hypervitaminose. Dersom pasienten bytter fra ergocalciferol (vitamin D₂) til calcitriol kan det ta flere måneder før blodnivået av ergocalciferol returnerer til baseline.

Samtidig behandling med tiazid-diuretika øker risikoen for hyperkalsemi. Hos pasienter som behandles med digitalis må calcitrioldoseringen tilpasses slik at eventuell hyperkalsemi ikke fører til hjertearytmi hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Magnesiumholdige preparater kan føre til hypermagnesemi og må unngås av pasienter på kronisk renal dialyse.

Legemidler som binder gallesyre, inkludert cholestyramin og sevelamer, kan redusere absorpsjonen av calcitriol i tarmen.

Kortikosteroider hemmer kalsiumabsorpsjon, mens vitamin-D-analoger øker den, og tilfeller av redusert effekt av Rocaltrol kan oppstå, såkalt funksjonell antagonisme.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Erfaring hos gravide er begrenset. Supravalvulær aortastenose er sett hos fostre etter tilnærmet fatale doser av vitamin D til drektige kaniner. Det finnes ingen dokumentasjon som tyder på at vitamin D er teratogent hos menneske, selv ikke ved svært høye doser. Rocaltrol skal bare brukes under graviditet dersom fordelen for moren overgår en mulig risiko for fosteret.

Amming

Vitamin D og vitamin D-analoger skilles ut i morsmelk. I betraktning av risiko for hyperkalsemi hos moren og bivirkninger av Rocaltrol hos barn som ammes, kan mødre amme når de tar Rocaltrol dersom kalsiumnivået i serum monitoreres hos mor og barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rocaltrol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene listet opp under gjenspeiler både erfaring fra kliniske studier på Rocaltrol og erfaring etter markedsføring.

Den mest vanlige rapporterte bivirkningen var hyperkalsemi.

Bivirkningene listet opp i tabell 1 er ordnet etter organklasser og frekvens-kategorier. Frekvensene er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Under hver frekvensgruppering er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Oversikt over bivirkninger som oppstår hos pasienter som får Rocaltrol (calcitriol)

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet, urtikaria
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkalsemi		Nedsatt appetitt	Polydipsi, dehydrering, vekttap,
Psykiatriske lidelser				Apati
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		Muskelsvakhet, sensorisk forstyrrelse
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerte, kvalme	Oppkast	Forstoppelse, øvre abdominalsmerter
Hud- og underhudssykdommer		Utslett		Erytem, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Vekstretardasjon
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinveisinfeksjon		Polyuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Kalsinose, pyreksi, tørste
Undersøkelser			Økt	

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
			kreatininnivå i blodet	

Siden calcitriol utviser D-vitaminaktivitet kan det oppstå bivirkninger som ligner de som blir sett ved overdose av D-vitamin, f.eks. hyperkalsemi-syndrom eller kalsium-forgiftning (avhengig av alvorlighetsgrad og varighet av hyperkalsemien). Sjeldne akutte symptomer omfatter nedsatt appetitt, hodepine, kvalme, oppkast, abdominalsmerter eller øvre abdominalsmerter og forstoppelse.

Kroniske effekter kan omfatte muskelsvakhet, vekttap, sensorisk forstyrrelse, pyreksi, tørste, polydipsi, polyuri, dehydrering, apati, vekstretardasjon og urinveisinfeksjon.

Hyperkalsemi og hyperfosfatemi kan føre til kalsinose som kan observeres ved radiografi.

Hypersensitivitetsreaksjoner som inkluderer utslett, erytem, pruritus og urtikaria kan forekomme hos ømfintlige individer.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon kan kronisk hyperkalsemi være assosiert med økt nivå av kreatinin i blodet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Behandling av asymptomatisk hyperkalsemi (se pkt. 4.2):

Siden calcitriol er et vitamin D-derivat er symptomene på overdosering de samme som ved overdosering med vitamin D. Inntak av høye doser kalsium og fosfat sammen med Rocaltrol kan gi slike symptomer. Serumkalsium x fosfat ($\text{Ca} \times \text{P}$) skal ikke overskride $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Et høyt kalsiumnivå i dialysatet kan bidra til utvikling av hyperkalsemi.

Akutte symptomer på vitamin D-forgiftning er anoreksi, hodepine, oppkast og konstipasjon. Kroniske symptomer er dystrofi (svakhet, vekttap), sensoriske forstyrrelser, feber med tørste, tørste/polydipsi, polyuri, dehydrering, apati, nedsatt vekst og urinveisinfeksjoner. Resultatet er hyperkalsemi med metastatisk forkalkning av nyrebarken, myokardium, lunger og pankreas.

Følgende tiltak bør vurderes ved behandling av tilfeldig overdose: umiddelbar magetømming eller fremkalling av brekninger for å hindre ytterligere absorpsjon. Flytende parafin for å stimulere avføringen. Gjentatte målinger av serumkalsium anbefales. Dersom forhøyet serumkalsiumnivå vedvarer gis fosfater og kortikosteroider, og tiltak som fremkaller tilstrekkelig diurese iverksettes. Ved hyperkalsemi seponeres behandlingen, hvorved serumkalsium vanligvis normaliseres etter noen dager. I alvorlige hyperkalsemitilfeller (hyperkalsemisk krise) gis symptomatisk behandling (væske, forsert diurese, kortikosteroider, evt. dialyse).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vitaminer, ATC-kode: A11C C04

Virkningsmekanisme:

Calcitriol er en av de mest aktive metabolittene av vitamin D3. Calcitriol stimulerer gastrointestinal absorpsjon av kalsium og fosfat og den tubulære reabsorpsjon av kalsium. Via suppressjon av parathyreoideahormon minskes fosfatutskillelsen i urinen. Calcitriol har betydning for de-og

remineraliseringen av benvevet. Farmakologisk effekt av en enkelt dose calcitriol varer i minst 4 dager.

De biologiske effektene til calcitriol er mediert via vitamin-D reseptoren, en nukleær hormonreseptor som er uttrykt i de fleste celletyper og virker som en ligand-aktivert transkripsjonsfaktor som binder til spesifikke seter i DNA for å modifisere ekspresjonen av målgener.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon etter en enkelt oral dose på 0,25-1,0 µg nås etter 2-6 timer. Under transport i blodet er calcitriol og andre vitamin D metabolitter bundet til spesifikke plasmaproteiner.

Metabolisme:

Calcitriol blir hydroksylert og oksidert i nyrene og i leveren av et spesifikt cytokrom P450 isoenzym; CYP24A1. Mange metabolitter med ulik vitamin D-aktivitet er identifisert.

Eliminasjon:

Halveringstid i plasma varierer mellom 5 til 8 timer. Calcitriols eliminasjon- og absorpsjonskinetikk forblir lineær i et bredt doseringsintervall opp til en enkelt oral dose på 165 µg . Skilles ut i galle og kan være gjenstand for enterohepatisk sirkulasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen data av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Butylhydroksyanisol, butylhydroksytoluen, triglyserider av middels kjedelengde, gelatin, glyserol 85 %, sorbitol, mannitol, hydrogenert hydrolysert stivelse, titandioksid (E171), jernoksid, rød (E172) og jernoksid, gul (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flasker: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet. Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen. Oppbevar blisterne i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapsler 0,25µg - 100 stk, i flaske
 - 100 stk, i blisterpakning (PVC)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Utslipp av legemidler til miljøet skal begrenses. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Denmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr 6572

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.02.1981
Dato for siste fornyelse: 30.11.2010

10. OPPDATERINGSDATO

11.11.2020