

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Rocaltrol 0,25 mikrograma meke kapsule  
Rocaltrol 0,5 mikrograma meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka meka kapsula sadrži 0,25 ili 0,5 mikrograma kalcitriola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula od 0,25 mikrograma sadrži 2,87 – 4,37 mg sorbitola.

Jedna meka kapsula od 0,5 mikrograma sadrži 2,87 – 4,36 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka, duljine 9,1 – 10,2mm, a promjera 6,3 – 7,3 mm.

Rocaltrol 0,25 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) meke kapsule na jednom su kraju crveno-smeđe do crveno-narančaste boje, a na drugom kraju bijele do sivo-žute ili sivo-narančaste boje.

Rocaltrol 0,5 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) meke kapsule su smeđe-narančaste do crveno-narančaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Rocaltrol je indiciran u odraslih u liječenju sljedećih bolesti:

- utvrđena osteoporoza u postmenopauzi
- bubrežna osteodistrofija u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, osobito onih na hemodijalizi
- postoperativni hipoparatiroidizam
- idiopatski hipoparatiroidizam
- pseudohipoparatiroidizam
- rahitis ovisan o vitaminu D
- hipofosfatemijski rahitis rezistentan na vitamin D

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Optimalna dnevna doza lijeka Rocaltrol mora se pažljivo odrediti za svakog bolesnika zasebno na temelju razine kalcija u serumu. Liječenje lijekom Rocaltr uvijek treba započeti najmanjom mogućom dozom koju se ne smije povećavati bez pažljivog praćenja razina kalcija u serumu (vidjeti odjeljak *Nadzor bolesnika*).

Preduvjet optimalne djelotvornosti lijeka Rocaltrol je odgovarajući, ali ne previsok unos kalcija na početku liječenja. Možda će biti potrebna nadomjesna primjena kalcija, koju treba provoditi sukladno lokalnim smjericama.

Zbog povećane apsorpcije kalcija iz probavnog sustava nekim će bolesnicima koji se liječe kalcitriolom možda biti potreban manji unos kalcija. Bolesnicima sklonima hiperkalcijemiji možda će biti potrebne samo niske doze kalcija, a nadomjesna primjena možda im uopće neće biti potrebna.

#### *Nadzor bolesnika*

Tijekom faze stabilizacije liječenja lijekom Rocaltrol, razine kalcija u serumu treba provjeravati barem 2 puta tjedno. Nakon određivanja optimalne doze lijeka Rocaltrol, razine kalcija u serumu treba provjeravati svaki mjesec (ili kao što je navedeno u nastavku za pojedinačne indikacije). Prilikom uzimanja uzoraka krvi za procjenu kalcija u serumu ne smije se vršiti podvezivanje.

Ako se razina kalcija u serumu poveća za 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) iznad normalne vrijednosti (od 9 do 11 mg/100 ml ili 2,25 – 2,75 mmol/l) ili se razina kreatinina u serumu poveća na više od 120 µmol/l, liječenje lijekom Rocaltrol mora se odmah prekinuti sve do normalizacije razine kalcija.

Tijekom razdoblja hiperkalcijemije, razine kalcija i fosfata u serumu moraju se određivati svakodnevno. Kada se postignu normalne razine, liječenje lijekom Rocaltrol može se nastaviti s dnevnom dozom za 0,25 µg manjom od prethodne doze. Potrebno je procijeniti dnevni unos kalcija hranom i po potrebi taj unos prilagoditi.

- **Osteoporoza u postmenopauzi**

Preporučena doza lijeka Rocaltrol iznosi 0,25 µg dva puta dnevno.

Razine kalcija i kreatinina u serumu treba određivati nakon 1 mjeseca, 3 mjeseca te 6 mjeseci, a zatim u intervalima od 6 mjeseci.

- **Bubrežna osteodistrofija (bolesnici na dijalizi)**

Početna dnevna doza iznosi 0,25 µg. Za bolesnike s normalnom ili malo nižom razinom kalcija u serumu primjenjuje se doza od 0,25 µg svaki drugi dan.

Ako biokemijski parametri i klinička slika bolesti ne pokažu zadovoljavajući odgovor u periodu od dva do četiri tjedna, dnevna doza se može povećavati za 0,25 µg dnevno u intervalima od dva do četiri tjedna. Tijekom tog razdoblja razinu kalcija u serumu potrebno je određivati barem dva puta tjedno. Većini bolesnika odgovara dnevna doza od 0,5 µg do 1,0 µg.

Peroralna pulsna terapija lijekom Rocaltrol uz početnu dozu od 0,1 µg/kg/tjedno podijeljenu na dvije ili tri jednake doze primijenjene tijekom noći djelotvorna je čak i kod bolesnika koji ne odgovaraju na kontinuirano liječenje.

Maksimalna ukupna kumulativna doza od 12 µg tjedno ne smije se prekoračiti.

- **Hipoparatiroidizam, rahitis**

Preporučena početna doza lijeka Rocaltrol iznosi 0,25 µg dnevno, a uzima se ujutro.

Ako biokemijski parametri i klinička slika bolesti ne pokažu zadovoljavajući odgovor, doza se može povećati u intervalima od dva do četiri tjedna. Tijekom tog razdoblja razinu kalcija u serumu potrebno je određivati barem dva puta tjedno. Ako se pojavi hiperkalcijemija, treba odmah prekinuti primjenu lijeka Rocaltrol sve do normalizacije razine kalcija. Potrebno je i smanjiti unos kalcija hranom.

U bolesnika s hipoparatiroidizmom povremeno se opaža malapsorpcija; stoga će možda biti potrebne veće doze.

Ako liječnik odluči propisati lijek Rocaltrol trudnici s hipoparatiroidizmom, možda će biti potrebna veća doza u drugoj polovici trudnoće, a nakon poroda ili tijekom dojenja dozu treba smanjiti.

- **Stariji bolesnici**

Dozu ne treba prilagođavati u starijih bolesnika. Potrebno je slijediti opće preporuke za kontrolu razine kalcija i kreatinina u serumu.

- **Pedijatrijska populacija**

Sigurnost i djelotvornost kalcitriol kapsula u djece nisu dovoljno ispitane da bi se mogle dati preporuke za doziranje. Podaci o primjeni kalcitriol kapsula u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

Način primjene

Kroz usta.

Meke kapsule treba progutati cijele, s vodom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Rocaltrol je kontraindiciran:

- u svim bolestima koje su povezane s hiperkalcijemijom
- u bolesnika s utvrđenom preosjetljivošću na kalcitriol (ili lijekove iz iste skupine) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- ako postoji dokaz o toksičnosti vitamina D.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Primijećena je uska povezanost između liječenja kalcitriolom i razvoja hiperkalcijemije. Hiperkalcijemiju može potaknuti iznenadno povećanje unosa kalcija kao rezultat promjene načina prehrane (npr. povećana konzumacija mliječnih proizvoda) ili nekontroliran unos proizvoda s kalcijem. Bolesnike i njihove obitelji treba upozoriti da je obavezno strogo pridržavanje propisane prehrane te ih uputiti kako mogu prepoznati simptome hiperkalcijemije.

Ako se razina kalcija u serumu poveća za 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) iznad normalne vrijednosti (od 9 do 11 mg/100 ml ili od 2,25 do 2,75 mmol/l) ili se razina kreatinina u serumu poveća na više od 120 µmol/l, liječenje lijekom Rocaltrol mora se odmah prekinuti sve do normalizacije razine kalcija (vidjeti dio 4.2).

Imobilizirani bolesnici, npr. operirani, osobito su izloženi riziku od razvoja hiperkalcijemije.

Kalcitriol povećava razinu anorganskog fosfata u serumu. Dok je to poželjno za bolesnike s hipofosfatemijom, povećan je oprez potreban u bolesnika s bubrežnom bolešću zbog opasnosti od ektopične kalcifikacije. U takvim bi slučajevima fosfate u plazmi trebalo održavati u granicama normale (2 - 5 mg/100 ml ili 0,65 - 1,62 mmol/l) peroralnom primjenom lijekova koji vežu fosfate i prehranom s malom količinom fosfata.

Umnožak kalcija i fosfata u serumu (Ca x P) ne smije preći 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

Bolesnici s rahitisom rezistentnim na vitamin D (nasljedna hipofosfatemija) koji se liječe lijekom Rocaltrol trebaju nastaviti peroralno liječenje fosfatom. Međutim, treba imati na umu da Rocaltrol može pospješiti apsorpciju fosfata u tankom crijevu te izmijeniti potrebu za nadomjesnom primjenom fosfata.

S obzirom na to da je kalcitriol najaktivniji dostupan metabolit vitamina D, tijekom liječenja lijekom Rocaltrol ne treba propisivati nijedan drugi preparat vitamina D. Na taj se način može spriječiti razvoj hipervitaminoze D.

Ako se liječenje bolesnika ergokalciferolom (vitamin D<sub>2</sub>) zamijeni kalcitriolom, može proći nekoliko mjeseci dok se razina ergokalciferola u krvi vrati na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega koji uzimaju Rocaltrol moraju izbjegavati dehidraciju. Potrebno je održavati odgovarajući unos tekućine.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, kronična hiperkalcijemija može biti povezana s povišenjem razine kreatinina u krvi.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Potrebno je strogo se pridržavati uputa o prehrani, naročito onih vezanih uz nadomjesnu primjenu kalcija, te izbjegavati nekontroliran unos dodatnih proizvoda s kalcijem.

Istodobno liječenje tiazidskim diuretikom povećava rizik od hiperkalcijemije. Doziranje kalcitriola potrebno je pažljivo odrediti u bolesnika koji se liječe digitalisom jer hiperkalcijemija u takvih bolesnika može precipitirati srčane aritmije.

Između analoga vitamina D, koji potiču apsorpciju kalcija, i kortikosteroida, koji je inhibiraju, postoji funkcionalan antagonizam.

Lijekovi koji sadrže magnezij (npr. antacidi) ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Rocaltrol u bolesnika na hemodijalizi jer bi to moglo uzrokovati hipermagnezijemiju.

S obzirom na to da Rocaltrol utječe na transport fosfata u tankom crijevu, bubrezima i kostima, doza lijekova koji vežu fosfate mora se prilagoditi u skladu s razinama fosfata u serumu (normalne razine: 2 - 5 mg/100 ml ili 0,65 - 1,62 mmol/l).

Bolesnici s rahitisom rezistentnim na vitamin D (nasljedna hipofosfatemija) trebaju nastaviti svoje peroralno liječenje fosfatom. Međutim, treba uzeti u obzir da kalcitriol može potaknuti apsorpciju fosfata u tankom crijevu, što može zahtijevati korekciju unosa dodatnih fosfata.

Sekvestranti žučne kiseline, uključujući kolestiramin i sevelamer mogu smanjiti apsorpciju vitamina topivih u mastima u tankom crijevu te zbog toga smanjiti apsorpciju kalcitriola u tankom crijevu.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

U nosećih ženki kunića gotovo smrtonosne doze peroralno primijenjenog vitamina D uzrokovale su supralvalvularnu stenozu aorte u fetusa. Ne postoji dokaz da je vitamin D teratogen za ljude, čak ni pri vrlo visokim dozama. Rocaltrol se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je moguća korist veća od mogućih rizika za fetus.

Pretpostavlja se da se egzogeni kalcitriol izlučuje u majčino mlijeko. Što se tiče mogućnosti razvoja hiperkalcijemije u majke i nuspojava u dojenčeta, tijekom liječenja lijekom Rocaltrol žena smije dobiti samo ako se prate razine kalcija u serumu majke i dojenčeta.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkog profila prijavljenih nuspojava, ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Nuspojave navedene u nastavku odraz su iskustava iz kliničkih ispitivanja lijeka Rocaltrol te iskustava nakon stavljanja lijeka u promet.

Najčešće prijavljena nuspojava bila je hiperkalcijemija.

Nuspojave u Tablici 1 popisane su po organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Sažetak nuspojava u bolesnika koji primaju Rocaltrol (kalcitriol)**

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkalcijemija		smanjen tek	polidipsija, dehidracija, smanjenje tjelesne težine
Psihijatrijski poremećaji				apatija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		mišićna slabost, poremećaj osjeta
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, mučnina	povraćanje	konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip		eritem, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				zastoj u rastu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		infekcija mokraćnog sustava		poliurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				kalcinoza, vrućica, žeđ
Pretrage			povišena razina kreatinina u krvi	

Budući da kalcitriol utječe na učinak vitamina D, nuspojave su slične nuspojavama predoziranja vitaminom D, odnosno sindroma hiperkalcijemije ili trovanja kalcijem (ovisno o težini i trajanju hiperkalcijemije) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Povremeni akutni simptomi obuhvaćaju smanjen tek, glavobolju, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu ili bol u gornjem dijelu abdomena i konstipaciju.

Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da se zbog kratkog biološkog poluvijeka kalcitriola povišene razine kalcija u serumu normaliziraju u roku od nekoliko dana nakon prekida liječenja, tj. mnogo brže nego pri liječenju derivatima vitamina D<sub>3</sub>.

Mogu se razviti kronični simptomi, kao što su mišićna slabost, smanjenje tjelesne težine, poremećaji osjetila, vrućica, žeđ, polidipsija, poliurija, dehidracija, apatija, zastoje u rastu i infekcije mokraćnog sustava.

Pri istodobnoj hiperkalcijemiji i hiperfosfatemiji većoj od 6 mg/100 ml, odnosno 1,9 mmol/l, može doći do kalcinoze, koja se može vidjeti na radiološkim snimkama.

U osjetljivih osoba mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, eritem, pruritus i urtikariju.

#### Poremećaji laboratorijskih nalaza

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, kronična hiperkalcijemija može biti povezana s povišenjem razine kreatinina u krvi.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).\*

## **4.9 Predoziranje**

Liječenje asimptomatske hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.2).

Budući da je kalcitriol derivat vitamina D, simptomi predoziranja jednaki su simptomima predoziranja vitaminom D. Unos velikih doza kalcija i fosfata s lijekom Rocaltrol može uzrokovati pojavu sličnih simptoma. Umnožak kalcija i fosfata u serumu (Ca x P) ne smije prijeći 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Visoka razina kalcija u dijalizatu može pridonijeti razvoju hiperkalcijemije.

Akutni simptomi trovanja vitaminom D: anoreksija, glavobolja, povraćanje, konstipacija.

Kronični simptomi: distrofija (slabost, gubitak tjelesne mase), poremećaji osjetila, moguća vrućica i žeđ, poliurija, dehidracija, ravnodušnost, zaustavljeni rast i infekcije mokraćnog sustava. Razvija se hiperkalcijemija s metastatskom kalcifikacijom bubrežnog korteksa, srčanog mišića, pluća i gušterače.

Sljedeće je mjere potrebno poduzeti pri liječenju slučajnog predoziranja: ispiranje želuca čim prije ili izazivanje povraćanja radi sprječavanja daljnje apsorpcije. Primjena tekućeg parafina radi poticanja izlučivanja putem stolice. Preporučuju se ponavljana određivanja razine kalcija u serumu. Ako su razine kalcija u serumu i dalje povišene, mogu se primijeniti fosfati i kortikosteroidi te mjere potrebne za postizanje odgovarajuće diureze.

Izraženija hiperkalcijemija (> 3,2 mmol/l) može dovesti do bubrežne insuficijencije, osobito ako su razine fosfata u krvi normalne ili povišene zbog oštećenja bubrežne funkcije.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Vitamini; Vitamini D i analozi  
ATK oznaka: A11CC04

#### Mehanizam djelovanja

Kalcitriol je najdjelotvorniji oblik vitamina D<sub>3</sub> za poticanje prijenosa kalcija u tankom crijevu.

Biološki učinci kalcitriola postižu se uz pomoć receptora vitamina D, jezgrenog hormonskog receptora koji se nalazi u većini vrsta stanica i funkcionira kao ligandom aktiviran čimbenik transkripcije koji se veže na određena mjesta na DNK i mijenja ekspresiju ciljnih gena.

Dva poznata mjesta djelovanja kalcitriola su tanko crijevo i kost.

Čini se da protein za vezivanje kalcitriola za receptor postoji samo u sluznici tankog crijeva. Dodatni dokazi upućuju na to da kalcitriol može djelovati na bubrege i paratiroidne žlijezde. U štakora s akutnom uremijom opaženo je da kalcitriol potiče apsorpciju kalcija u tankom crijevu.

Bubrezi bolesnika s uremijom ne mogu odgovarajuće sintetizirati kalcitriol, aktivni hormon nastao iz prekursora vitamina D. Posljedična hipokalcijemija i sekundarni hiperparatiroidizam glavni su uzroci metaboličke bolesti kostiju kod zatajenja bubrega. No i ostale tvari otrovne za kosti koje se nakupljaju u uremiji (npr. aluminij) mogu pridonijeti tome.

Povoljan učinak lijeka Rocaltrol u bubrežnoj osteodistrofiji čini se proizlazi iz korekcije hipokalcijemije i sekundarnog hiperparatiroidizma. Ne zna se sa sigurnošću da li Rocaltrol ima druge neovisne povoljne učinke.

#### Klinička djelotvornost

Kalcitriol je jedan od najvažnijih aktivnih metabolita vitamina D<sub>3</sub>. Obično nastaje u bubrezima iz prekursora, 25-hidroksikolekalciferola (25-HCC). Endogeno stvaranje kalcitriola obično iznosi 0,5 do 1,0 µg dnevno, a nešto je više tijekom razdoblja intenzivne koštane sinteze (npr. rast i trudnoća). Kalcitriol potiče apsorpciju kalcija u tankom crijevu i regulira mineralizaciju kostiju. Farmakološki učinak jedne doze kalcitriola traje 3 do 5 dana.

Gljučna uloga kalcitriola u regulaciji homeostaze kalcija, koja potiče aktivnost osteoblasta u kostima, farmakološki je temelj njegove terapijske primjene u liječenju osteoporoze.

U bolesnika s većim oštećenjem bubrega sinteza endogenog kalcitriola je ograničena ili se čak može i zaustaviti. Taj nedostatak ima ključnu ulogu u razvoju bubrežne osteodistrofije.

U bolesnika s bubrežnom osteodistrofijom peroralno primijenjen Rocaltrol normalizira smanjenu apsorpciju kalcija u tankom crijevu, hipokalcijemiju, te pomaže normalizirati ili smanjiti povišene razine alkalne fosfataze i paratiroidnog hormona u serumu. Umanjuje bol u kostima i mišićima te ispravlja histološke promjene koje se pojavljuju u fibroznom osteitisu i drugim poremećajima mineralizacije.

U bolesnika s postoperativnim hipoparatiroidizmom, idiopatskim hipoparatiroidizmom ili pseudohipoparatiroidizmom, hipokalcijemija i njezine kliničke manifestacije mogu se ublažiti liječenjem lijekom Rocaltrol.

U bolesnika s rahitisom ovisnim o vitaminu D razine kalcitriola u serumu niske su ili ih nema. Budući da je endogeno stvaranje kalcitriola u bubrezima nedovoljno, treba razmisliti o nadomjesnom liječenju lijekom Rocaltrol.

U bolesnika s rahitisom rezistentnim na vitamin D i hipofosfatemijom sa smanjenim razinama kalcitriola u plazmi, liječenje lijekom Rocaltrol smanjuje tubularno izlučivanje fosfata i, uz istovremeno liječenje fosfatima, normalizira razvoj kostiju.



Liječenje lijekom Rocaltrol pokazalo se korisnim u bolesnika s drugim oblicima rahitisa, npr. onima povezanm s novorođenačkom žuticom, atrezijom žučnih vodova, cistinozom i nedovoljnim unosom kalcija i vitamina D hranom.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Kalcitriol se brzo apsorpira iz tankog crijeva. Nakon peroralne primjene jedne doze lijeka Rocaltrola od 0,25 - 1 µg, vršne koncentracije u serumu postižu se u roku od 2 do 6 sati. Nakon jedne peroralne doze od 0,5 µg lijeka Rocaltrol prosječna razina kalcitriola u serumu je za 2 sata porasla s početne vrijednosti od  $40,0 \pm 4,4$  pg/ml na  $60,0 \pm 4,4$  pg/ml, a zatim nakon 4 sata pala na  $53,0 \pm 6,9$  pg/ml, nakon 8 sati na  $50,0 \pm 7,0$  pg/ml, nakon 12 sati na  $44,4 \pm 4,6$  pg/ml te nakon 24 sata na  $41,5 \pm 5,1$  pg/ml.

### Distribucija

Tijekom prijenosa krvlju, kalcitriol i drugi metaboliti vitamina D vežu se na specifične proteine plazme, a u manjoj mjeri i na lipoproteine i albumin.

### Biotrasformacija

Kalcitriol je podložan hidroksilaciji i oksidaciji u bubrezima i jetri posredstvom izoenzima CYP24A1 citokroma P450.

Prepoznato je nekoliko metabolita kalcitriola, s različitim stupnjem aktivnosti vitamina D.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije kalcitriola u plazmi iznosi između 5 i 8 sati.

Kinetika eliminacije i apsorpcije kalcitriola linearna je u širokom rasponu doza do maksimalne pojedinačne peroralne doze od 165 µg.

Farmakološki učinak jedne doze kalcitriola traje barem 4 dana. Kalcitriol se izlučuje u žuči i može ući u enterohepatičku cirkulaciju.

U bolesnika s nefrotskim sindromom ili u bolesnika na dijalizi vrijednosti kalcitriola u serumu bile su smanjene, a vrijeme potrebno za postizanje vršnih koncentracija bilo je produljeno.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja subkronične toksičnosti u štakora i pasa pokazala su da peroralna doza kalcitriola od 20 ng/kg/dan (dva puta više od doze za ljude) primjenjivana do 6 mjeseci ne uzrokuje nuspojave ili su one minimalne. Doza od 80 ng/kg/dan (8 puta više od uobičajene doze za ljude) primjenjivana do 6 mjeseci uzrokuje blage nuspojave; uočene promjene ponajprije su rezultat produljene hiperkalcijemije.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na štakorima pokazala su da peroralne doze do 300 ng/kg/dan (30 puta više od uobičajene doze za ljude) nisu utjecale na plodnost. U kunića su opažene višestruke anomalije fetusa u dva legla pri peroralnoj dozi toksičnoj za majku od 300 ng/kg/dan, a u jednom leglu pri dozi od 80 ng/kg/dan, no ne i pri dozi od 20 ng/kg/dan (dva puta više od uobičajene doze za ljude). Iako nije bilo statistički značajnih razlika u broju legala ili fetusa s anomalijama između tretiranih i kontrolnih skupina, ne može se isključiti mogućnost da su ti nalazi posljedica primjene kalcitriola.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*sadržaj meke kapsule*

butilhidroksianizol

butilhidroksitoluen

trigliceridi, srednje duljine lanca

*kapsula*

želatina

glicerol 85%

Karion 83 (sorbitol, manitol, hidrogenirani hidrolizirani škrob)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister pakiranja sastoje se od neprozirnog PVC-a, a sadrže 100 kapsula (5 traka s 20 kapsula).

Meke kapsule su obojane prirodnim bojama pa zbog toga katkad s vremenom mijenjaju boju. To ne utječe na kvalitetu lijeka.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 Copenhagen

Danska

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Rocaltrol 0,25 mikrograma meke kapsule: HR-H-630148256

Rocaltrol 0,5 mikrograma kapsule: HR-H-153851334

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 1994.

Datum posljednje obnove: 27. svibnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak 2022.