

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALDEROL 1 mcg/ml I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ampul (1 ml) içinde:

Kalsitriol 1 mcg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	1.5 mg
Sodyum askorbat	10.0 mg
Anhidr dibazik sodyum fosfat	7.6 mg
Monobazik sodyum fosfat monohidrat	1.8 mg
EDTA disodyum dihidrat	1.1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksizden sarı renge kadar değişen renklerde, gözle görülebilir kontaminasyon içermeyen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CALDEROL (enjeksiyonluk kalsitriol) kronik renal diyalize giren hastalardaki hipokalseminin tedavisinde kullanılır. Yükselmiş olan paratiroid hormon düzeylerini belirgin biçimde düşürdüğü gösterilmiştir. PTH'daki azalmanın renal osteodistrofi'de iyileşmeyle sonuçlandığı gösterilmiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

CALDEROL'ün (enjeksiyonluk kalsitriol) optimal dozu her hasta için dikkatle belirlenmelidir.

CALDEROL tedavisinin etkinliği her hastanın yeterli ve uygun miktarda günlük kalsiyum aldığı varsayımına dayandırılmaktadır. Her hastanın günlük yeterli kalsiyum alımını garantilemek için hekim ya kalsiyum destek preparatı vermeli ya da hastaya uygun diyet önerilmelidir.

Kalsitriolün genellikle önerilen başlangıç dozu hipokalseminin ve/veya sekonder hiperparatiroidizmin şiddetine bağlı olarak haftada üç kere, yaklaşık gün aşırı uygulanan 1.0

mcg (0.02 mcg/kg) ile 2 mcg'dır. Haftada üç kere 0.5 mcg gibi küçük dozlar ve 4.0 mcg gibi yüksek dozlar da başlangıç dozu olarak kullanılmıştır. Kalsitriol, intravenöz yol ile bolus şeklinde uygulanabilir. Eğer hastalığın biyokimyasal parametrelerinde ve klinik belirtilerinde tatmin edici bir tepki görülmezse, doz iki – dört haftalık aralıklarla 0.5 – 1.0 mcg arttırılabilir. 0.25 mcg'den 2.0 mcg'ye kadar basamaklı olarak arttırılan dozlar kullanılmıştır ve haftada üç kez 8 mcg'ye kadar olan maksimal dozlar bildirilmiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bu titrasyon döneminde haftada en az iki kez serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri belirlenmeli ve hiperkalsemi veya serum kalsiyum-fosfat çarpımı 70'ten yüksek bulunursa, bu parametreler normale dönünceye kadar ilaç derhal kesilmelidir.

Daha sonra kalsitriol, daha düşük bir dozla tekrar başlatılmalıdır. Tedaviye yanıt olarak PTH düzeyleri azalırken, dozun da azaltılması gerekebilir. Böylelikle, basamaklı doz artışları bireylere göre uyarlanmalı ve PTH, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleriyle orantılı olmalıdır.

Doz titrasyonu için tavsiye edilen yaklaşım aşağıda verilmektedir:

PTH Düzeyleri	Kalsitriol Dozu
Aynı veya artmış	Artırılır
< % 30 azalma	Artırılır
> % 30 < % 60 azalma	Aynı dozda sürdürülür
> % 60 azalma	Azaltılır
Normal aralığın 1.5 – 3 katı	Aynı dozda sürdürülür

Barbitürat veya antikonvülsan alan hastalar için daha yüksek dozlarda CALDEROL gerekli olabilir. Çünkü barbitürat veya antikonvülsanlar, CALDEROL'ün etkilerini azaltabilir. Kortikosteroidler ile CALDEROL'ün etkileri önenebilir.

Uygulamadan önce ürün, partikül içeriği ve renk değişimi açısından incelenmelidir. Kalsitriolün kendisi renksiz, billursu bir bileşik olmasına karşın CALDEROL'e bir antioksidan olarak eklenen sodyum askorbat beyaz veya çok soluk sarı renktedir ve oksijen ile kombine olduğunda sarı renk alabilir.

Uygulama şekli:

CALDEROL sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır.

CALDEROL plastik bir 1 ml tüberkülin şırıngasına çekilmeli ve diyalizin sonunda intravenöz olarak bolus dozunda uygulanmalıdır. Hemodiyalizin sonunda kateterden uygulanabilir.

Ampuller tek dozluğtur. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz, PTH, kalsiyum ve fosfor düzeylerine göre bireysel olarak düzenlenmelidir (Bakınız Uygulama sıklığı ve süresi).

Pediyatrik popülasyon:

CALDEROL'un çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Pediyatrik hastalardaki kalsitriol kullanımı üzerine sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Kalsitriol ile yapılan klinik çalışmalarda, genç deneklere göre daha farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek amacıyla yeterli sayıda 65 yaş ve üstü denek yer almamıştır. Bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastaların yanıtları arasında herhangi bir fark tanımlanmamıştır. Genel olarak yaşlı hastalarda doz seçimi; hepatik, renal veya kardiyak fonksiyon azalmasının ve eşzamanlı başka hastalık ya da başka ilaç tedavilerinin daha sık olduğu göz önüne alınarak dikkatle yapılmalı, genellikle dozaj aralığının alt sınırından başlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- CALDEROL, kalsitriol veya ilaçta bulunan diğer maddelere karşı, daha önceden aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- CALDEROL (enjeksiyonluk kalsitriol) hiperkalsemili hastalara veya vitamin D toksisitesi belirtileri bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kalsitriol, vitamin D'nin mevcut en güçlü metaboliti olduğu için, benzer ek etkilerden ve hiperkalsemiden kaçınmak için, tedavi sırasında vitamin D ve türevleri kullanılmamalıdır.

Kalsitriolün aşırı dozu, hiperkalsemi ve bazı durumlarda hiperkalsiüriye yol açar; bu nedenle, tedavinin erken dönemlerinde doz ayarlaması sırasında, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri haftada en az iki kez belirlenmelidir. Hiperkalsemi gelişirse, ilaç derhal kesilmelidir.

Digital tedavisi gören hastalara kalsitriol dikkatle verilmelidir, çünkü bu hastalarda hiperkalsemi kardiyak aritmilere neden olabilir.

PTH düzeyleri anormal düzeylere baskılanırsa dinamik kemik hastalığı gelişebilir. Eğer diğer nedenlerden (diagnostik) dolayı biopsi yapılamıyorsa, kemik döngü oranını göstermek için PTH düzeyleri kullanılabilir. Eğer kalsitriol uygulanan hastalarda PTH düzeyleri önerilen hedef aralığın (normal üst limitin 1.5 - 3 katı) altına düşerse kalsitriol dozu azaltılmalı veya tedaviye son verilmelidir. Kalsitriol tedavisinin kesilmesi geri tepme etkisi ile sonuçlanabilir dolayısıyla idame dozuna ulaşana kadar uygun bir doz azaltma titrasyonu önerilir.

Yüksek fosfor seviyeleri ile seyreden ve diyalize giren hastalarda uygun serum fosfat bağlayıcıları kullanılmalıdır. İstisnai durumlar dışında, alüminyum içeren fosfat bağlayıcıları kullanılmamalıdır.

Vitamin D analogları ile birlikte kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcı alırken hiperkalsemi gelişen hastalarda az miktarda kalsiyum içeren diyaliz sıvıları yardımcı olabilir.

Vitamin D'nin herhangi bir formunun doz aşımı tehlikelidir (bkz. Bölüm 4.9.).

Vitamin D ve metabolitlerinin doz aşımına bağlı progresif hiperkalsemi acil tedavi

gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Kronik hiperkalsemi, genel vasküler kalsifikasyon, nefrokalsinoz ve diğer yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açabilir. Serum kalsiyum fosfat çarpımının (Ca x P) $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 'i aşmasına izin verilmemelidir. Bu durumun erken tespiti için şüpheli anatomik bölgelerin radyografik değerlendirmesi yararlı olabilir.

Cerrahi operasyon geçiren immobilize hasta esasen hiperkalsemi riskine açıktır.

Normal renal fonksiyonlara sahip CALDEROL alan hastalar dehidrasyondan kaçınmalıdır.

Kalsitriol, serum inorganik fosfat seviyesini yükseltir. Bu durum hipofosfatemiye sahip hastalarda istenmesine karşın, ektopik kalsifikasyon sebebiyle renal yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Böyle durumlarda, plazma fosfat seviyesi oral yolla uygulanan uygun fosfat bağlayıcı ajan veya düşük fosfat diyeti ile normal düzeyde (2-5 mg/100ml veya 0.65,1.62 mmol/l) tutulmalıdır.

Ergokalsiferol'den (vitamin D2) kalsitriole geçiş durumunda, kandaki ergokalsiferol seviyesinin başlangıç değerine ulaşması bir kaç ay sürebilir (bakınız Bölüm 4.9).

CALDEROL ile tedavi edilen Vitamin D dirençli kemik hastalığına sahip hastalar (ailesel hipofosfatemi), oral fosfat tedavilerine devam etmelidir.

Hasta için bilgi:

Hasta ve ailesi, diyet ve ek kalsiyum alımı konusundaki uyarılara uymak ve magnezyum içeren antiasitler dahil olmak üzere doktor tarafından onaylanmamış, reçetesiz satılan ilaçları kullanmamak konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar, ayrıca, hiperkalsemi semptomları konusunda da bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Laboratuvar testleri:

Serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkali fosfataz düzeyleri ile 24 saatlik üriner kalsiyum ve fosfor düzeyleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Uygulamanın başlangıç döneminde serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri daha sık (haftada iki kez) ölçülmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kalsitriol halihazırda mevcut en etkili vitamin D metaboliti olduğu için, hipervitaminozis D gelişmesinden kaçınmak amacıyla kalsitriol ile tedavi sırasında başka vitamin D preparatları reçetelenmemelidir.

Magnezyum içeren antiasitler ve CALDEROL birlikte kullanılmamalıdır, çünkü böyle bir kullanım hipermagnezemi gelişimine yol açabilir.

Vitamin D analogları ve kardiyak glikozitlerle birlikte kullanımı kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir.

Kolestiramin ve kolestipol kalsitriol'ün absorpsiyonunu/etkisini azaltır.

Barbitürat ya da antikonvülsan almakta olan hastalarda vitamin D'nin etkileri azalabilir.

Kortikosteroidler vitamin D analoglarının etkilerini engelleyebilirler.

Tiazid diüretikleri ile birlikte kullanıldığında hiperkalsemi riski artar.

Magnezyum içerikli antiasitler ile birlikte kullanıldığında hipermagnezemi riski artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

CALDEROL'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımında doğum kontrolüne ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Preklinik çalışmalarda, oral kalsitriolün üreme üzerine etkisi raporlanmamıştır. CALDEROL ile doğum kontrol gereksinimi üzerine herhangi bir veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. CALDEROL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. CALDEROL gebelikte sadece, potansiyel yararları fetus üzerindeki potansiyel risklerinden fazlaysa kullanılmalıdır.

İnsan için önerilen dozun 4 ve 15 katı kalsitriol, tavşanlara oral yoldan verildiğinde, teratojenik olacağı rapor edilmiştir. Bu dozlarda 15 fetüsten 3 yavru dış ve iskelet anomalileri göstermiştir. Bununla birlikte, kontrollerle kıyaslandığında diğer 23 yavru (156 fetüs) belirgin anomaliler göstermemiştir.

Sıçanlarda 0.45 mcg/kg'a kadar oral dozlarda yapılan teratoloji çalışmaları, teratojenik potansiyeli olduğunu göstermemiştir.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve süt çocuklarında kalsitriolün ciddi advers etkileri bulunabileceğinden, anne için ilacın önemi de göz önüne alınarak ilaç ya da emzirmeden hangisinin kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Oral kalsitriol kullanımına bağlı olarak fertilitede belirgin bir etki bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Nadiren, anaflaksi ve enjeksiyon bölgesinde lokal kızarıklık dahil aşırı duyarlılık olguları rapor edilmiştir.

Enjeksiyon bölgesinde, bazen, hafif bir ağrı gözlenmiştir.

CALDEROL'ün (enjeksiyonluk kalsitriol) advers etkileri, genelde, aşırı vitamin D alımında oluşan etkilere benzer. Hiperkalsemiyle bağlantılı vitamin D entoksikasyonunun erken ve geç semptom ve belirtileri şunlardır:

Erken:

Asteni, baş ağrısı, uyku hali, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon, miyalji, kemik ağrısı, disguzi, iştah azlığı, abdominal ağrı ve dispne. Kalsitriol klinik araştırmalarında bildirilen bu olayların sıklığı, aşağıdaki Advers İlaç Reaksiyonları tablosunda sıralanmaktadır.

Geç:

Poliüri, polidipsi, iştah azlığı, kilo azalması, noktüri, konjuktival çökelti, pankreatit, fotofobi, rinore, pruritus, hipertermi, libido azalması, kan üresinin artması, albüminüri, hiperkolesterolemi, aspartat aminotransferazın artması, alanin aminotransferazın artması, kalsinoz, hipertansiyon, kardiyak aritmiler, kas zayıflığı, parestezi, dehidrasyon, apati, idrar yolu enfeksiyonları ve nadiren belirgin psikoz, hipermagnezemi. Kalsitriol klinik araştırmalarında bildirilen bu olayların sıklığı, aşağıdaki Advers İlaç Reaksiyonları tablosunda sıralanmaktadır.

Tablo 1: CALDEROL Klinik Araştırmalarındaki Kalsitriol Hastalarında Oluşan Advers İlaç Reaksiyonlarının Özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		İdrar yolu enfeksiyonu		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştah azalması Dehidrasyon		Polidipsi Hiperkolesterolemi Hipermagnezemi
Psikiyatrik hastalıklar				Libido azalması Apati Psikoz
Sinir sistemi	Baş	Uyku	Disguzi	

hastalıkları	ağrısı	hali/somnolans Parestezi		
Göz hastalıkları				Konjoktivada birikme Fotofobi
Kardiyak hastalıkları				Kardiyak aritmi
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Rinore	
Gastrointestinal hastalıklar		Mide bulantısı Kusma Ağız kuruluğu Kabızlık Karın ağrısı Dispepsi	Pankreatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Prurit		
Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Miyalji	Kemik ağrısı Kas zayıflığı	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Poliüri Noktüri Albuminüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı	Enjeksiyon yerinde ağrı Asteni	Enjeksiyon yerinde reaksiyon Kalsinoz	Hipertermi
Araştırmalar			Kilo kaybı Aspartat aminotransferazın artması	Kan üresinin artması Alanin aminotransferazın artması

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 3599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hastalara günlük ihtiyaçlarından fazla CALDEROL (enjeksiyonluk kalsitriol) uygulanması hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemiye yol açabilir. CALDEROL'ün terapötik dozlarıyla birlikte yüksek miktarda kalsiyum ve fosfat alımı da benzer anomalilere yol açabilir.

Hemodiyaliz hastalarında hiperkalsemi ve doz aşımının tedavisi:

Hiperkalseminin (normal aralık üst sınırının 1 mg/dl'den daha çok aşılması) genel tedavisinde CALDEROL uygulaması hemen kesilir, düşük kalsiyumlu diyete başlanır ve kalsiyum destek preparatları kesilir. Diyalizat çözeltisindeki kalsiyum konsantrasyonunun azaltılması gündeme getirilebilir. Normokalsemiye erişinceye kadar serum kalsiyum düzeyleri her gün ölçülmelidir. Hiperkalsemi genellikle iki-yedi gün içinde ortadan kalkar. Serum kalsiyum düzeyleri normal sınırları içine çekildiğinde CALDEROL, önceki tedavidekinden 0.5 mcg daha düşük bir dozda yeniden uygulanabilir. Doz titrasyonları sırasında serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir.

Devamlı ve belirgin bir şekilde yükselen serum kalsiyum seviyeleri kalsiyum içermeyen diyalizatlı diyaliz ile düzeltilebilir.

Kazaen oluşan kalsitriol enjeksiyonu doz aşımının tedavisi:

CALDEROL'ün kazaen oluşan akut doz aşımının tedavisi genel destek önlemlerinden oluşmalıdır. Seri şekilde serum elektrolit (özellikle kalsiyum) ölçümleri yapılmalı, üriner kalsiyum atılım hızı ve hiperkalsemiye bağlı elektrokardiyografik anormallikler belirlenmelidir. Digital glikozitleri alan hastalarda bu izleme kritik önem taşır. Kazaen doz aşımalarında kalsiyum destek preparatlarının kesilmesi ve düşük kalsiyumlu diyetlere başlanması gerekir. Kalsitriolün farmakolojik etkisinin sadece 3-5 gün olmasından dolayı daha fazla ölçüm büyük ihtimalle gerekli değildir. Eğer yüksek serum kalsiyum düzeyleri inatçı olursa, hastada altta yatan tabloya bağlı olarak, gündeme getirilebilecek çeşitli terapötik alternatifler vardır. Literatürde açıklanan tedavi yaklaşımları forse tuz diürezisi, kalsiyumsuz bir diyalizat ile hemodiyaliz, periton diyalizi ve bisfosfonatlar, mitramisin, kalsitonin, kortikosteroidler (glukokortikoidler) ve galyum nitrat gibi ilaçların kullanımını içermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin D analogu

ATC kodu: A11CC04

Kalsitriol, vitamin D₃'ün (kolekalsiferol) aktif formudur. İnsanda vitamin D'nin doğal ya da endojen olarak üretilmesi, esas olarak, deride 7-dehidrokolesterol'ün vitamin D₃'e dönüştürülmesi için gerekli ultraviyole ışınlarına bağlıdır. Vitamin D₃'ün hedef dokularda tamamen aktif hale geçmeden önce karaciğerde ve böbrekte metabolik olarak aktive edilmesi gereklidir. Başlangıçtaki değişim karaciğerde bulunan vitamin D₃-25- hidroksilaz enzimiyle katalize edilir ve bu reaksiyonun ürünü 25-(OH)D₃'tür (kalsifediol). Bu madde böbrek dokusunun mitokondrilerinde hidroksilasyona uğrar ve bu reaksiyon, renal 25-hidroksivitamin D₃-1-alfa-hidroksilaz enzimiyle aktive edilerek, vitamin D₃'ün aktif formu olan 1 α ,25-(OH)₂D₃ (kalsitriol) oluşturulur.

Barsak, kemik, böbrek ve paratiroid bez kalsitriolün etkinlik gösterdiği bilinen yerlerdir.

Kalsitriol, barsaklarda kalsiyum transportunu uyarmada vitamin D₃'ün bilinen en etkin formudur. Akut üremik sıçanlarda, kalsitriolün barsaklarda kalsiyum emilimini uyardığı gösterilmiştir. Kemiklerde kalsitriol, paratiroid hormon ile birlikte kalsiyum rezorpsiyonunu uyarır ve böbreklerde, kalsitriol kalsiyumun tubuler reabsorpsiyonunu artırır. *İn-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarda kalsitriolün, PTH sentez ve salgılanmasını doğrudan baskıladığı gösterilmiştir. Böbreğin, öncül maddeleri aktif bileşen kalsitriole yeterli biçimde dönüştürememesinden dolayı üremik hastalarda vitamin D'ye dirençli durum oluşabilir.

Çocuklardaki klinik çalışmalar:

Kalsitriolün güvenlik ve etkililiği, hemodiyalizdeki son evre böbrek hastalığı olan 2-18 yaşındaki 47 pediatrik hastanın 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmasında incelenmiştir. Kalsitriol alan en genç hasta 9 yaşındadır. Kalsitriolün başlangıç dozu bazal intakt PTH (iPTH) seviyelerine (<500 pg/ml, 500-1000 pg/ml, >1000 pg/ml) dayanarak haftada üç kez sırasıyla 0.5 mcg, 1.0 mcg veya 1.5 mcg'dir. Kalsitriol dozu serum iPTH, kalsiyum ve Ca x P seviyelerine göre 0.25 mcg'lik doz ile basamaklı artırılarak ayarlanmıştır. 13-18 yaşındaki grubun primer etkinlik analizinde, plasebo alanların %16'sı (19 kişiden 3'ü) ile karşılaştırıldığında kalsitriol alanların % 44'ünün (16 kişinin 7'si) bazal iPTH'dan iki ardışık %30'luk düşüşü olmuştur (tedavi grupları arasında %28 fark). Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. 2-12 yaş grubunda yetersiz hasta sayısı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmazken, kalsitriol hastalarının %80'i (5 kişiden 4'ü) ve plasebo hastalarının %29'u (7 kişiden 2'si) bu primer etkinlik sonlanım noktasına ulaşmıştır (tedavi grupları arasında %51 fark). 13-18 yaş grubunda kalsitriol ile tedavi edilenlerden biri geçici hiperkalsemi (>11.0 mg/dl) yaşamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kalsitriol insanlarda doğal olarak bulunan renksiz, kristalize bir bileşiktir. Organik çözücülerde çözünür, suda göreceli olarak çözünmez. CALDEROL (enjeksiyonluk kalsitriol) sentetik olarak üretilmiş kalsitrioldür ve intravenöz enjeksiyon yoluyla kullanılan steril, izotonik, berrak, sulu bir çözeltilidir.

Emilim:

Kalsitriol bolus enjeksiyon şeklinde uygulandığında, kanda hızla etkin düzeye gelir.

Dağılım:

Vitamin D metabolitlerinin kanda spesifik plazma proteinlerine bağlanarak taşındığı bilinmektedir. Uygulanan kalsitriol dozunun farmakolojik etkinliği yaklaşık 3-5 gün süreyle devam eder.

Biyotransformasyon:

Kalsitriole ilişkin iki metabolik yol belirlenmiştir; 1,24,25-(OH)₃D₃ ve kalsitroik asite dönüşüm.

Eliminasyon:

Enjeksiyonluk kalsitriolün eliminasyon yarılanma ömrü insanlarda belirlenmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Kalsitriolün akut toksisitesi değişik veriliş yollarıyla fare ve sıçanlara uygulanarak incelenmiştir. Letal dozlar Tablo 2’de gösterilmiştir:

Tablo 2
Fare ve Sıçanlarda Kalsitriolün Akut Toksisitesi
Median Letal Dozlar

Türler	Veriliş yolu	LD ₅₀ mcg/kg
Fare	IP	1900
	PO	1350
	SC	145
Sıçan	SC	66

Toksisitenin primer belirtileri azalmış lakrimasyon, ataksi, vücut ısısının düşmesi ve uyku halidir.

Kalsitriolün farelerdeki akut toksisite çalışmaları her bir vücut ağırlığının kg’ı için 1350 mcg’lık bir oral öldürücü dozu belirtmişlerdir. Subkutan yolla uygulamada farelerdeki ve sıçanlardaki öldürücü dozlar, sırası ile 145 ve 66 mcg /kg idi ve bu durum parenteral yolla uygulamadaki akut toksisitenin daha yüksek bir derecesini doğrulamaktaydı. Bu değerler, 0,25 mcg ile 2,0 mcg arasındaki olağan klinik dozdan birkaç merteye daha yüksektir.

Subakut Toksisite

6 aya kadar süren sıçanlardaki ve köpeklerdeki toksisite çalışmaları, kalsitriolün birincil advers etkilerinin öncelikle uzamış hiperkalsemi ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. 0,02 ile 0,03 mcg/kg/gün arasında bir oral dozdaki kalsitriol, hiçbir advers etkiye neden olmamıştır veya minimum advers etki yapmıştır.

Özel çalışmalar

Ven iritasyon çalışması

Önerilen maksimum dozun 10 katı olan 5 mcg/kg kalsitriol tavşanın kulak venine i.v. olarak verildi. Kalsitriolün venleri irite etmediği bulunmuştur.

Üreme çalışmaları

Sıçanlardaki reproduktif toksisite çalışmaları, 0,30 mcg/kg/gün’e kadar olan oral dozların üremeyi veya postnatal fetal gelişimini advers olarak etkilemediğini göstermişlerdir. Tavşanlarda, 0,8 mcg/kg/gün ve 0,30 mcg/kg/gün oral dozlarında her gruptan bir batında doğan yavrularda çoklu fetal anomalileri gözlenmiştir, ancak 0,02 mcg/kg/gün dozunda bunlar gözlenmemiştir. Anomali gösteren batın yavrularının veya fetüslerin sayısında düşük bir insidans mevcutken, bu bulguların kalsitriol uygulaması sebebi ile meydana gelme olasılığı göz ardı edilememektedir.

Mutajenite

Kalsitriolun karsinojenik potansiyelini değerlendirmek üzere hiçbir uzun süreli hayvan çalışması yürütülmemiştir. Ames test yöntemi ile yapılan çalışmalarda hiçbir mutajenisite bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20
Sodyum klorür
Sodyum askorbat
Anhidr dibazik sodyum fosfat
Monobazik sodyum fosfat monohidrat
EDTA disodyum dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Kalsitriolün PVC kaplarda ve setlerde adsorbe olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı, SAPD (Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi) sırasında ilacın PVC kap ve sete adsorbsiyonuyla doz belirgin bir şekilde azalabileceği için diyalizat ile birlikte kalsitriol infüzyonu uygulanmamalıdır. Önerilen uygulama metodu için bkz. Bölüm 4.2.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 1 mL'lik amber renkli tip I cam ampul içeriğinde, 25 adet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygulamadan önce ürün, partikül içeriği ve renk değişimi açısından incelenmelidir.

Ampuller tek dozluğtur. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmada İlaç San. ve Tic. A.Ş.
İnönü Mah. Kayışdağı Cad. Dem Plaza No:172
34755 Ataşehir-İSTANBUL

Tel: 0216 5778025

Faks: 0216 5778024

8. RUHSAT NUMARASI

2014/522

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ