

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułki, miękkie

Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułki, miękkie:

Każda kapsułka zawiera 0,25 mikrograma kalcytriolu

Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułki, miękkie:

Każda kapsułka zawiera 0,5 mikrograma kalcytriolu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera 99,098 mg oleju arachidowego (oleju z orzeszków ziemnych), 6 mg sorbitolu i 0,869 mg alkoholu (etanolu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułki, miękkie:

Nieprzezroczysta, różowa, owalna, miękka kapsułka żelatynowa

Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułki, miękkie:

Nieprzezroczysta, czerwona, owalna, miękka kapsułka żelatynowa

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Detriol jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Skuteczność leczenia zależy częściowo od odpowiedniego dobowego spożycia wapnia, które w razie potrzeby powinno być uzupełnione poprzez zmianę diety lub suplementację. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dietetycznych, zwłaszcza dotyczących suplementów wapnia, oraz unikać niekontrolowanego przyjmowania dodatkowych produktów zawierających wapń.

W celu dostosowania leczenia należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki (0,25 µg) i zwiększać ją pod ścisłą kontrolą stężenia wapnia w surowicy.

Podczas leczenia należy regularnie kontrolować stężenie wapnia w surowicy i w moczu. Jeśli stężenie wapnia w surowicy zwiększy się do 1 mg/100 mL (0,250 mmol/L) powyżej normy (9 do 11 mg/100 mL lub 2,25 - 2,75 mmol/L), leczenie kalcytriolem należy natychmiast przerwać do czasu osiągnięcia normokalcemii.

Dorośli:

Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, niezależnie od początkowego stężenia parathormonu (PTH) i miareczkować w zależności od odpowiedzi PTH na leczenie.

Początkowa dawka dobową wynosi 0,25 µg kalcytriolu.

U pacjentów z prawidłowym lub tylko nieznacznie obniżonym stężeniem wapnia wystarczające są dawki 0,25 µg co drugi dzień.

W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby w ciągu 2-4 tygodni, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych.

Większość pacjentów reaguje na dawkę od 0,5 µg do 1,0 µg na dobę. Maksymalna skumulowana dawka całkowita nie powinna przekraczać 12 µg na tydzień.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 µg na dobę. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych.

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (HPDR)

Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 µg kalcytriolu na dobę, którą należy dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej i biochemicznej.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Detriol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kapsułek z kalcytriolem nie zostały wystarczająco zbadane, aby możliwe było ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 6 lat istnieje ryzyko zadławienia się ze względu na postać farmaceutyczną (kapsułki).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Należy przestrzegać ogólnych zaleceń dotyczących monitorowania stężenia wapnia w surowicy i moczu oraz stężenia kreatyniny w surowicy.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Doustnie.

Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej po śniadaniu, popijając wodą.

Zwiększone dawki dobowe przyjmuje się od 2 do 3 razy dziennie z posiłkami (tzn. całkowitą dawkę dobową dzieli się na 2-3 dawki podzielone).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia kalcytriolem zależy od stanu choroby i wyników badań laboratoryjnych.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne substancje z tej samej grupy (witamina D lub metabolity), olej arachidowy (olej z orzeszków ziemnych), soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,

- wszystkie choroby związane z hiperkalcemią lub hiperkalciurią,
- dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią,
- podejrzenie hiperwitaminozy D,
- zwapnienie przerzutowe,
- nefrokalcynoza,
- kamica nerkowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istnieje ścisła zależność pomiędzy leczeniem kalcytriolem a rozwojem hiperkalcemii. Hiperkalcemia może prowadzić do uogólnionego zwapnienia naczyń krwionośnych, nefrokalcynozy i zwapnień innych tkanek miękkich i dlatego stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3). Gdy tylko stężenie wapnia w surowicy wzrośnie o 1 mg/100 mL (0,25 mmol/L) powyżej normy (9-11 mg/100 mL lub 2,25-2,750 mmol/L), leczenie kalcytriolem należy natychmiast przerwać do czasu osiągnięcia normokalcemii (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia kalcytriolem nie należy podawać żadnych innych związków witaminy D i ich pochodnych, w tym związków lub produktów spożywczych, które mogą być wzbogacone w witaminę D.

Ponieważ kalcytriol jest najskuteczniejszym dostępnym metabolitem witaminy D, podczas leczenia kalcytriolem nie należy przepisywać żadnych innych produktów zawierających witaminę D (w tym analogów i metabolitów witaminy D), co pozwoli uniknąć rozwoju hiperwitaminozy D. W przypadku zamiany długo działającego produktu zawierającego witaminę D (np. ergokalcyferolu lub cholekalcyferolu) na kalcytriol, powrót stężenia ergokalcyferolu we krwi do wartości wyjściowych może potrwać kilka miesięcy, co zwiększa ryzyko hiperkalcemii (patrz punkt 4.9).

Pacjenci unieruchomieni, np. poddani zabiegom chirurgicznym, są szczególnie narażeni na ryzyko hiperkalcemii. Zwiększone ryzyko hiperkalcemii występuje również u pacjentów z sarkoidozą, u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie oraz u pacjentów leczonych tygodniowymi lekami moczopędnymi.

Nagle zwiększenie spożycia wapnia w wyniku zmiany diety (np. zwiększone spożycie produktów mlecznych) lub niekontrolowane przyjmowanie produktów zawierających wapń może wywołać hiperkalcemię. Pacjentów i ich rodziny należy poinformować, że ścisłe przestrzeganie zaleconej diety jest obowiązkowe, a także należy ich poinformować, jak rozpoznawać objawy hiperkalcemii (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Kalcytriol zwiększa stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy. Chociaż jest to pożądane u pacjentów z hipofosfatemią, należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek ze względu na niebezpieczeństwo powstawania zwapnień ektopowych. W takich przypadkach stężenie fosforanów w osoczu powinno być utrzymywane na prawidłowym poziomie poprzez doustne podawanie odpowiednich związków wiążących fosforany i dietę niskofosforanową. Iloczyn wapnia i fosforanów w surowicy ($Ca \times P$) nie powinien przekraczać 70 mg²/dL².

Pacjenci z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, którzy są leczeni kalcytriolem, powinni kontynuować doustną terapię fosforanami. Jednakże zapotrzebowanie na fosforany może być zmniejszone, ponieważ kalcytriol stymuluje wchłanianie fosforanów z jelita do krwi.

Niezbędne, regularne badania laboratoryjne obejmują oznaczenie stężenia wapnia, fosforanów, magnezu, fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz zawartości wapnia i fosforanów w moczu. W fazie ustalenia leczenia kalcytriolem należy w regularnych odstępach czasu kontrolować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek, którzy przyjmują kalcytriol, powinni unikać odwodnienia. Należy utrzymywać odpowiednią podaż płynów.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek przewlekła hiperkalcemia może być związana ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii leczenie należy przerwać.

Należy zwrócić uwagę na wczesne rozpoznawanie i leczenie zaburzeń równowagi magnezu ze względu na jego bardzo duże znaczenie w regulacji homeostazy wapniowej.

Detriol zawiera 0,869 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce miękkiej. Ilość alkoholu w każdej kapsułce tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 mL piwa lub 1 mL wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Detriol zawiera sorbitol.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne leczenie diuretykami tiazydowymi zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.

Dawkę kalcytriolu należy ustalać ostrożnie u pacjentów leczonych naparstnicą, ponieważ hiperkalcemia u takich pacjentów może spowodować wystąpienie zaburzeń rytmu serca.

Istnieje związek funkcjonalnego antagonizmu pomiędzy analogami witaminy D, które zwiększają wchłanianie wapnia, a kortykosteroidami, które je hamują.

Produkty lecznicze zawierające magnez (np. leki zobojętniające kwas żołądkowy) mogą powodować hipermagnezemię i dlatego należy unikać ich stosowania podczas leczenia kalcytriolem u pacjentów przewlekle dializowanych. Patrz także punkt 4.4.

Ponieważ kalcytriol ma również wpływ na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, dawkowanie związków wiążących fosforany (np. leków zawierających wodorotlenek glinu lub węglan glinu) należy dostosować do stężenia fosforanów w surowicy.

Pacjenci z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną powinni kontynuować doustne leczenie fosforanami. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwą stymulację jelitowego wchłaniania fosforanów przez kalcytriol, ponieważ działanie to może modyfikować zapotrzebowanie na suplementy fosforanów (patrz punkt 4.4).

Podawanie leków indukujących enzymy, takich jak fenytoina lub fenobarbital, może prowadzić do zwiększenia metabolizmu, a tym samym do zmniejszenia stężenia kalcytriolu w surowicy. Z tego powodu może być konieczne stosowanie większych dawek kalcytriolu w przypadku jednoczesnego podawania tych leków.

Sekwestraty kwasów żółciowych, wymiennicze jonowe, środki przeczyszczające, orlistat:

Leki powodujące zaburzenia wchłaniania tłuszczów, np. orlistat, parafina ciekła, cholestyramina lub sewelamer, mogą zmniejszać wchłanianie jelitowe kalcytriolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i odpowiednio kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję dużych dawek witaminy D lub jej pochodnych (patrz punkt 5.3).

Kalcytriol powinien być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Należy unikać przedawkowania kalcytriolu w okresie ciąży, ponieważ przedłużona hiperkalcemia może prowadzić do upośledzenia fizycznego i umysłowego, nadzastakowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka.

Nic nie wskazuje na to, że witamina D lub jej pochodne w dawkach terapeutycznych mają działanie teratogenne u ludzi.

Podczas leczenia kobiet w ciąży należy ściśle monitorować stężenie wapnia w surowicy i kontynuować to w okresie połogu (patrz punkt 4.1 „Wskazania do stosowania”).

Karmienie piersią

Należy założyć, że egzogenny kalcytriol przenika do mleka matki. Ze względu na możliwość wystąpienia hiperkalcemii u matki oraz działań niepożądanych kalcytriolu u niemowląt karmionych piersią, matki mogą karmić piersią podczas przyjmowania kalcytriolu pod warunkiem, że stężenie wapnia w surowicy matki i niemowlęcia będzie monitorowane.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Detriol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie przeprowadzono badań w tym zakresie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej odzwierciedlają doświadczenia z badań klinicznych kalcytriolu oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hiperkalcemia.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Częstość występowania działań niepożądanych				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				ciężkie reakcje alergiczne na olej arachidowy	nadwrażliwość, pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkalcemia		zmniejszony apetyt		polidypsja, odwodnienie, utrata masy ciała
Zaburzenia psychiczne					apatia, zaburzenia psychiczne
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy			osłabienie mięśniowe, zaburzenia czucia, senność
Zaburzenia serca					zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, nudności	wymioty		zaparcia, niedrożność jelita porażenna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka			rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					opóźnienie wzrostu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych			wielomocz, nokturia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					kalcynoza, gorączka, pragnienie
Badania diagnostyczne			zwiększone stężenie kreatyniny we krwi		

* MedDRA wersja 12.0

Ponieważ kalcytriol wykazuje działanie witaminy D, mogą wystąpić działania niepożądane podobne do tych, które występują po przyjęciu nadmiernej dawki witaminy D, tj. zespół hiperkalcemii lub zatrucie wapniem (w zależności od ciężkości i czasu trwania hiperkalcemii) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.9).

Sporadyczne ostre objawy obejmują zmniejszenie apetytu, ból głowy, nudności, wymioty, ból brzucha lub ból brzucha z towarzyszącymi zaparciami.

Ze względu na krótki biologiczny okres półtrwania kalcytriolu, badania farmakokinetyczne wykazały normalizację zwiększonego stężenia wapnia w surowicy w ciągu kilku dni od zaprzestania leczenia, czyli znacznie szybciej niż w przypadku leczenia produktami zawierającymi witaminę D₃.

Przewlekłe działania mogą obejmować osłabienie mięśni, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia czucia, gorączkę, pragnienie, polidypsję, wielomocz, odwodnienie, apatię, opóźnienie wzrostu i zakażenia dróg moczowych.

Przy jednoczesnej hiperkalcemii i hiperfosfatemii > 6 mg/100 mL lub > 1,9 mmol/L, może wystąpić kalcyfikacja widoczna radiologicznie.

U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, rumień, świąd i pokrzywka.

Nieprawidłowości laboratoryjne

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek przewlekła hiperkalcemia może być związana ze zwiększeniem stężenia kreatyniny we krwi.

Po wprowadzeniu do obrotu

Liczba działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem kalcytriolu w praktyce klinicznej we wszystkich wskazaniach w okresie 15 lat jest bardzo mała, a każde pojedyncze działanie, w tym hiperkalcemia, występuje z częstością 0,001% lub mniejszą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ponieważ kalcytriol jest pochodną witaminy D, objawy przedawkowania są takie same jak w przypadku przedawkowania witaminy D. Przyjmowanie dużych dawek wapnia i fosforanów razem z kalcytriolem może wywołać podobne objawy. Iloczyn wapnia i fosforanu ($Ca \times P$) w surowicy nie powinien przekraczać $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$. Wysoki poziom wapnia w dializacie może przyczynić się do rozwoju hiperkalcemii.

Ostre objawy zatrucia witaminą D: anoreksja, ból głowy, wymioty, zaparcia.

Przewlekłe objawy zatrucia witaminą D: dystrofia (osłabienie, utrata masy ciała), zaburzenia czucia, ewentualnie gorączka z pragnieniem, wielomocz, odwodnienie, apatia, zahamowanie wzrostu i zakażenia dróg moczowych. Pojawia się hiperkalcemia ze zwapnieniem przerzutowym do kory nerkowej, mięśnia sercowego, płuc i trzustki oraz zaburzenia funkcji tych narządów z nadciśnieniem, zaburzeniami rytmu serca, niewydolnością mięśnia sercowego, nudnościami, wymiotami, zaparciami, a czasem biegunką.

W leczeniu przypadkowego przedawkowania należy rozważyć następujące środki:

- podawanie płynnej parafiny w celu przyspieszenia wydalania z kałem,
- wskazane jest powtarzanie oznaczeń stężenia wapnia w surowicy,
- jeżeli podwyższone stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się, można podać fosforany i kortykosteroidy oraz zastosować środki w celu uzyskania odpowiedniej diurezy.

Zwiększona w wyższych stężeniach ($> 3,2 \text{ mmol/L}$) może prowadzić do niewydolności nerek, zwłaszcza jeśli stężenie fosforanów we krwi jest prawidłowe lub podwyższone z powodu zaburzonej czynności nerek.

W przypadku wystąpienia hiperkalcemii po długotrwałym leczeniu, należy przerwać podawanie kalcytriolu do czasu powrotu stężenia wapnia w osoczu do normy. Zastosowanie diety o niskiej zawartości wapnia przyspieszy odwrócenie tego procesu. Następnie można ponownie rozpocząć podawanie kalcytriolu w mniejszej dawce lub podawać go w tej samej dawce, ale w rzadszych niż poprzednio odstępach czasu.

U pacjentów leczonych za pomocą przerywanej hemodializy można również stosować niskie stężenie wapnia w dializacie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi

Kod ATC: A11CC04

Kalcytriol jest najaktywniejszym znanym metabolitem witaminy D₃ stymulującym transport wapnia w jelitach.

W biologicznych działaniach kalcytriolu pośredniczy receptor witaminy D. Receptor ten jest jądrowym receptorem hormonalnym obecnym w większości typów komórek i po związaniu się z określonym miejscem w DNA działa jako czynnik transkrypcyjny aktywowany przez ligand, który zmienia transkrypcję w genie docelowym.

Dwa znane miejsca działania kalcytriolu w organizmie to jelita i kości.

Wydaje się, że błonie śluzowej jelit człowieka występuje białko wiążące receptory kalcytriolu. Ponadto istnieją dowody na to, że kalcytriol działa również bezpośrednio na nerki i gruczoły przytarczyczne.

Pacjenci z niewydolnością nerek nie są w stanie syntetyzować kalcytriolu z prekursorów witaminy D w wystarczających ilościach. Wynikająca z tego hiperkalcemia i wtórna nadczynność przytarczyc są głównymi przyczynami metabolicznej choroby kości w niewydolności nerek. Jednak pewną rolę mogą odgrywać również inne substancje toksyczne dla kości (np. glin), które gromadzą się w czasie mocznicy.

Korzystny wpływ kalcytriolu na osteodystrofię nerkową wydaje się wynikać z wyrównania hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nie ma pewności, czy kalcytriol niezależnie od tego będzie wykazywał inne korzystne działanie.

Kalcytriol (1,25(OH)₂D₃) jest jednym z najważniejszych aktywnych metabolitów witaminy D₃. Metabolit ten jest normalnie wytwarzany w nerkach ze swojego prekursora, 25-hydroksycholekalcyferolu (25-HCC). Kalcytriol wspomaga wchłanianie wapnia w jelitach i reguluje mineralizację kości. Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki kalcytriolu utrzymuje się przez 3 do 5 dni.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, zwłaszcza przewlekle dializowanych, wytwarzanie endogennego kalcytriolu coraz bardziej się zmniejsza, a nawet może ulec całkowitemu zahamowaniu. Niedobór ten odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju osteodystrofii nerkowej.

Doustne podawanie produktu leczniczego Detriol normalizuje wchłanianie wapnia w jelitach u pacjentów z osteodystrofią nerkową i przyczynia się do normalizacji lub zmniejszenia podwyższonego stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy i zwiększonego stężenia parathormonu w surowicy. Zmniejsza bóle kostne i mięśniowe oraz koryguje zmiany histologiczne w przebiegu włóknistego zapalenia kości i innych zaburzeń mineralizacji.

U pacjentów z kooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc i rzekomą niedoczynnością przytarczyc, hipokalcemia i jej objawy kliniczne ulegają poprawie pod wpływem leczenia produktem leczniczym Detriol.

U pacjentów z HPDR, ze zmniejszonym stężeniem kalcytriolu w osoczu, leczenie kalcytriolem zmniejsza kanalikową eliminację fosforanów i normalizuje rozwój kości w połączeniu z równoczesnym leczeniem fosforanami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki od 0,25 do 1,0 mikrogramów kalcytriolu, maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest w ciągu 2 do 6 godzin.

Dystrybucja

Podczas transportu we krwi kalcytriol i inne metabolity witaminy D wiążą się z określonymi białkami osocza.

Metabolizm

Kalcytriol jest hydroksylowany i utleniany w nerkach i wątrobie przez specyficzny izoenzym cytochromu P450, CYP24A1. Zidentyfikowano różne metabolity kalcytriolu, z których każdy wykazuje inną aktywność witaminy D.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji kalcytriolu z surowicy wynosi od 3 do 6 godzin.

Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki kalcytriolu utrzymuje się jednak przez 3 do 5 dni.

Kalcytriol jest wydalany przez pęcherzyk żółciowy i przechodzi cykl jelitowo-wątrobowy.

Charakterystyka w określonych grupach osób lub pacjentów:

U pacjentów z zespołem nerczycowym lub u pacjentów poddawanych hemodializie stężenie wapnia w surowicy było zmniejszone, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia był wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności na zwierzętach wykazały, że powtarzane i nadmierne spożycie kalcytriolu wywoływało działania niepożądane, które wydawały się być przede wszystkim wynikiem przedłużonej hiperkalcemii ze wszystkimi jej następstwami oraz teratogenezy, przy czym ta ostatnia jest uważana za konsekwencję zaburzonej gospodarki wapniowej.

Kalcytriol nie wykazywał potencjalnego działania mutagennego w warunkach *in vitro* (negatywny wynik testu Ames). Kalcytriol podawany doustnie nie wykazywał działania genotoksycznego *in vivo* (negatywny wynik testu mikrojądrowego u myszy).

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego kalcytriolu.

Poza tym nie ma żadnych innych informacji istotnych dla oceny bezpieczeństwa, poza tymi, które są zawarte w innych częściach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułka, miękka

Zawartość kapsułki:

Olej arachidowy, oczyszczony (olej z orzeszków ziemnych)

Butylowany hydroksyanizol

Butylowany hydroksytoluen

Etanol, bezwodny

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Glicerol 85%

Sorbitol 70%, niekrystalizujący

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułka, miękka

Zawartość kapsułki:

Olej arachidowy, oczyszczony (olej z orzeszków ziemnych)

Butylowany hydroksyanizol

Butylowany hydroksytoluen

Etanol, bezwodny

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Glicerol 85%

Sorbitol 70%, niekrystalizujący
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego szkła typu III z zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 20, 30, 50, 90 lub 100 kapsułek, miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27303 – Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułki, miękkie

Pozwolenie nr 27304 – Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułki, miękkie

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.2022