

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSTRİOL 1 µg/ml İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ampul (1 ml) içinde:

Kalsitriol.....1 µg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Klorür.....1.5 mg

Sodyum Askorbat Mikrokrystalin.....10 mg

Disodyum Hidrojen Fosfat.....7.6 mg

Sodyum Dihidrojen Fosfat Monohidrat.....1.840 mg

Disodyum EDTA.....1.110 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Berrak, renksiz-açık sarı, partikülsüz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OSTRİOL 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:

OSTRİOL'un optimal dozu her hasta için dikkatle belirlenmelidir.

OSTRİOL tedavisinin etkinliği her hastanın yeterli ve uygun miktarda günlük kalsiyum aldığı varsayımına dayandırılmaktadır. Kalsiyumun yetişkinlerdeki günlük gereksinimi 800mg'dır.

Her hastanın günlük yeterli kalsiyum alımını garantilemek için hekim ya kalsiyum destek preparatı vermeli ya da hastaya uygun diyet önerilmelidir.

Kalsitriol'ün genellikle önerilen başlangıç dozu hipokalseminin ve/veya sekonder hiperparatiroidizmin şiddetine bağlı olarak haftada üç kere, yaklaşık gün aşırı uygulanan 1.0 µg (0.02 µg /kg) ile 2 µg'dır. Haftada üç kere 0.5 µg gibi küçük dozlar ve 4.0 µg gibi yüksek dozlar da başlangıç dozu olarak kullanılmıştır. Kalsitriol, intravenöz yol ile bolus şeklinde uygulanabilir. Eğer hastanın biyokimyasal parametrelerinde ve klinik belirtilerinde tatmin edici bir tepki görülmezse, doz iki – dört haftalık aralıklarla 0.5 – 1.0 µg artırılabilir. 0.25 µg 'den 2.0 µg'ye kadar basamaklı olarak arttırılan dozlar kullanılmıştır ve haftada üç kez 8 µg'a 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 OSTRİOL gerekli olabilir. Çünkü barbitürat veya antikonvülsanlar, OSTRİOL'ün etkilerini azaltabilir. Kortikosteroidler ile OSTRİOL'ün etkileri önlenemez.

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

Uygulama şekli:

OSTRİOL 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:**Pediyatrik popülasyon:**

OSTRİOL'ün çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği henüz belirlenmemiştir.

Pediyatrik hastalardaki kalsitriol kullanımı üzerine sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Östrojen azalmasına bağlı sekonder menapozal osteoporoz:

Bu hasta grubundaki etkinliği henüz belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- OSTRİOL, kalsitriol veya ilaçta bulunan diğer maddelere karşı, daha önceden aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- OSTRİOL hiperkalsemili hastalara veya vitamin D toksisitesi belirtileri bulunan hastalara verilmemelidir. Malabsorpsiyon sendromunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Kalsitriol, vitamin D'nin mevcut en güçlü metaboliti olduğu 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.

Dijital 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'i aşmasına izin verilmemelidir. Bu durumun erken tespiti için şüpheli anatomik bölgelerin radyografik değerlendirmesi yararlı olabilir.

Hasta için bilgi:

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

Temel 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.

Transplantasyon:

Kemik kaybı oranı aşırı olabilir ve post-transplantasyon döneminde yıllık %5'i aşabilir. Post-transplantasyon kemik kayıplarının kalsitriol ile tedavisine yönelik tavsiyeler henüz belirlenmemiştir.

OSTRİOL her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileřimler ve diğer etkileřim řekilleri

Magnezyum içeren antiasitler ve OSTRİOL 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. OSTRİOL 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 yapılan teratoloji çalışmaları, teratojenik potansiyeli olduğunu göstermemiştir.

OSTRİOL'ün karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Ames yöntemiyle yapılan çalışmalarda mutajenez kanıtı bulunmamıştır.

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.

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

Erken:

Halsizlik, baş ağrısı, uyku hali, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon, kas ağrısı, kemik ağrısı ve metalik tat.

Geç:

Poliüri, polidipsi, anoreksi, kilo kaybı, noktüri, konjonktivit (kalsifik), pankreatit, fotofobi, rinore, pruritus, hipertermi, libido azalması, BUN artışı, albüminüri, hiperkolesterolemi, SGOT ve SGPT artışları, ektopik kalsifikasyon, hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve nadiren belirgin psikoz, hipermagnezemi.

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hastalara günlük ihtiyaçlarından fazla OSTRİOL uygulanması hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemiye yol açabilir. OSTRİOL'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 1mg/dl'den daha çok aşılması) genel tedavisinde OSTRİOL uygulaması hemen kesilir, düşük kalsiyumlu diyetle başlanır ve kalsiyum destek preparatları kesilir. Diyalizat çözeltilisindeki 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 OSTRİOL, önceki tedavidekinden 0.5 µg 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 diyalizli diyaliz ile düzeltilebilir.

Kazaen oluşan kalsitriol enjeksiyonu doz aşımının tedavisi:

OSTRİOL '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. Dijital 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 grubu: 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 1α,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 kalsitriol'ün, PTH sentez ve salgılanmasını doğrudan baskıladığı gösterilmiştir. Böbreğin, öncül maddeleri aktif bileşen kalsitriol'e 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 µg, 1.0 µg veya 1.5 µg'dır. Kalsitriol dozu serum iPTH, kalsiyum ve Ca x P seviyelerine göre 0.25 µg'lık 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. OSTRİOL sentetik olarak üretilmiş kalsitrioldür ve intravenöz enjeksiyon yoluyla kullanılan steril, izotonik, berrak, sulü 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji

Akut toksisite

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

Tablo 1
Fare ve Sıçanlarda Kalsitriol'ün Akut Toksisitesi
Median Letal Dozlar

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

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

Subakut Toksisite

Kalsitriol, yeni doğmuş sıçanlara (15/cinsiyet/doz) 0, 0.06, 0.19 ve 0.64 µg/kg/gün oral dozlarda 14-16 gün boyunca günde 1 kez uygulandı. İki haftalık tedavi süresinde 5 kontrol, 4 düşük-doz, iki orta-doz ve 15 yüksek-doz alan yavru ölmüştür. Bazı ölümler doz kazalarına atfedilmiştir, fakat yüksek doz alan grupta görülen ölümlerin yarısından fazlası ilaca bağlıdır. Ek olarak 6 yüksek doz alan yavru 7 haftalık "iyileşme" periyodunda ölmüştür. İlaça bağlı ölümler, sadece metastatik kalsifikasyondan oluşabildiği gibi, süttten kesme ile oluşan stres beraberinde de oluşabilir.

Yüksek doz verilen yavrular diğer yavrulara göre önemli ölçüde daha küçüktü, kafa ve alt çenelerinde beyaz lekeler belirdi. uzuvlarda eğrilik görüldü ve serum kalsiyum seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti. Kalp ve böbreğin de içinde yer aldığı bir bölüm organda metastatik kalsifikasyona bağlı olarak makroskopik ve histolojik değişiklikler görülmüştür. Not edilen en tutarlı histolojik lezyon nefrokalsinozdu.

Son tedaviden çok kısa süre sonra incelenen düşük-doz yavrularında anlam ifade eden toksisite belirtileri not edilmemiştir. 7 haftalık "iyileşme" periyodundan sonra incelenen 8 düşük-doz yavrunun 3'ünde minimum derecede renal kalsifikasyon belirmiştir. Daha önceden normokalsemisi olan hayvanlarda gözlenen etkiler tamamıyla hiperkalseminin başlamasına atfedilir.

Yeni doğan sıçanlar (15/cinsiyet/doz) 0, 0.13, 0.38 ve 1.28 µg/kg/günlük intramüsküler kalsitriol dozlarıyla birbirini takip eden 14-16 gün tedavi edilmişti. Hayvanların büyük çoğunluğu son dozu müteakiben ölmüştür. Ama bir bölüm yavru 7 haftalık "iyileşme" periyodunda ölmemiştir.

İki haftalık tedavi süresi içinde bir kontrol, bir orta-doz ve iki yüksek-doz yavrusu ölmüştür. "iyileşme" periyodu sırasında tedavi süresindeki ölümlere ilaveten 6 orta-doz ve 7 yüksek-doz yavru ölmüştür. İlaça bağlı ölümler metastatik kalsifikasyon veya renal tübüler nekrozdan meydana gelmiştir. 1.28 µg/kg/gün yüksek dozda kafada subkütan beyaz lekeler, uzuvlarda eğrilme görülmüştür. Tüm gruplarda erkeklerin ortalama vücut ağırlığı kontrol grubunun ortalamasında önemli ölçüde daha azdı. Kalsitriol alan tüm hayvanlarda serum kalsiyum seviyeleri yükselmişti.

Kalp, karaciğer ve diyaframda noktalardan oluşan beyaz çizgiler içeren gross (makroskopik) patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Tüm tedavi gruplarında başlıca bulunan tedaviye-bağlı histolojik lezyon metastatik kalsifikasyondur. Nefrokalsinoz, gastrik mineralizasyon kalpte, aort ve solunum sisteminde kalsiyum depozisyonu görülmüştü. İyileşen hayvanların dokularında rezidüel kalsiyum depoları daha az ciddi olma temayülü göstermiştir.

Kalsitriol sıçanlara (10/cinsiyet/doz), 0, 0.3, 0.13 ve 0.64 µg/kg/günlük dozlarda 14 gün boyunca intramüsküler enjekte edildi. Doz grupları 10 erkek ve 10 dişi olarak belirlenmişti. Çalışma süresince 0.64 µg/kg/gün dozunda 6 ölüm vakası vardı. Nefes almada zorluk, motor aktivitede azalma, korneal opasite, defekasyonda azalma ve serum kalsiyum seviyelerinde azalma gibi toksisite belirtileri 0.13 ve 0.64 µg/kg/gün dozlarında meydana gelmiştir.

0.64 µg/kg/gün dozunda, BUN'da artış, total serum protein ve potasyumu, vücut ağırlığı ve besin tüketiminde azalma not edilmiştir. Miyokardiyal liflerde kalsifikasyon, koroner ve aortik arterlerin arteriosklerozu, nefrolitiazis, mide ve kalın barsak kalsifikasyonu ve timus

hipoplazisi dahil makroskopik lezyonlar bulunmuştur. 0.03 ve 0.13 µg/kg/gün dozlarında görülen tek histopatolojik değişiklik timusun geniş kortikal dokularında fagositoz artışıydı. Timus hipoplazisi muhtemelen ciddi elektrolit değişikliği veya anormal derecedeki halsizlik sonucu oluşan stresin fazlalığına bağlı olduğu düşünülebilir. Araştırmacılar tarafından korneal opasitelerin ilaca bağlı olduğu düşünülmemektedir. Bu çalışmada maksimum tolere edilen doz 0.03 µg/kg/gündü.

Kalsitriol, immatür sıçanlara (10/cinsiyet/doz) doğumdan sonra 15. günden başlamak üzere minimum 6 hafta süreyle günde 1 kez verilmiştir. 0, 0.02, 0.06 ve 0.20 µg/kg/gün dozlarında, kalsitriol alımına bağlı toksisite bulgusu not edilmemişti. Bu hayvanlarda 0.20 µg/kg/gün dozu "etkisiz" seviye olarak belirtilmiştir.

Kalsitriol 14 gün boyunca, köpeklere (3/cinsiyet/doz) 0, 0.02, 0.06 ve 0.21 µg/kg/gün dozlarında i.m. enjekte edilmişti. Çalışmada ölüm vakası olmadı. 0.06 ve 0.21 µg/kg/gün dozlarında zayıflık, dehidrasyon, aktivitede azalma, göz akıntısı, vücut ağırlığında ve gıda tüketiminde azalma görüldü. İki olguda daha yüksek dozda (0.06 ve 0.21 µg/kg/gün) anlamlı yükselmiş serum kalsiyum seviyeleri not edildi. Hiç bir doz seviyesinde dokularda kalsiyum depozisyonu görülmedi. Buna bağlı olarak bu çalışmada 0.02 µg/kg/gün dozu maksimum tolere edilen doz olarak dikkate alınmıştır.

Özel çalışmalar

Ven iritasyon çalışması

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

Üreme çalışmaları

Fertilite ve genel üreme performansı

Kalsitriol erkek sıçanlara çiftleşmeden önce 60 gün süreyle oral verilmiştir. Kalsitriol, dişi sıçanlara (24/doz) çiftleşmenin 14 gün öncesinden, gebeliğin 13. günü veya laktasyonun 21. gününde öldürülene kadar oral verilmiştir.

0, 0.002, 0.08 ve 0.30 µg/kg/gün dozları test edilmiştir. Fertiliteye veya yeni doğanın gelişimine advers etki yapmadığı kaydedilmiştir. Bütün F₀ jenerasyonu hayvanlar kurtulmuştur. Bu çalışmanın koşullarında 0.30 µg/kg/güne varan kalsitriol dozlarında üreme parametreleri veya yavrularda advers etkilerin görülmediği sonucuna varılmıştır.

Teratoloji

Kalsitriol gebe sıçanlara (20/doz) gebeliğin 7. gününden gebeliğin 15. gününe kadar oral olarak verildi. 0 (kontrol), 0.02, 0.08 ve 0.30 µg/kg/gün dozları test edildi. Fetüs sayısı, implantasyon sahası ve resorpsiyon sahası göz önüne alınmıştır. Eksternal anomaliler için

fetusler tartıldı ve incelendi. Visceral anomaliler için bir batında doğan yavruların üçte biri incelendi. Bir batında doğan yavruların üçte ikisi iskeletin değerlendirilmesi için hazırlanmıştı.

0.3 µg/kg/gün dozunda kalsitriol alan ana hayvanda maternal ağırlık artışı anlamlı bir şekilde azaldı. Test edilen dozların hiçbirinde, sıçanların embriyonik ve fetüs gelişiminde biyolojik açıdan anlamlı hiçbir advers etki yoktur. Kalsitriolün sıçanlarda teratojenik olduğu ile ilgili bir bulguya rastlanmamıştır.

Kalsitriol gebe tavşanlara gebeliğin 7. gününden gebeliğin 18. gününe kadar oral olarak verilmiştir. 31, 16, 15 ve 16 tavşan için sırasıyla test edilen dozlar 0, 0.02, 0.08 ve 0.30 µg/kg/gündü. Yaşayan ve ölen yavruların sayısı resorpsiyon sahaları, corpora lutea ve implantasyon sahaları kaydedildi. Fetüsler eksternal anomaliler için incelendi, visceral anomalilerin araştırılması için disekte edildi ve iskelet değerlendirilmesi için hazırlandı.

Yüksek-doz alan ana hayvanlarda belirgin ağırlık kaybı görüldü; 3 yüksek-doz hayvan öldü, 2'si açıkça D hipervitaminoz sonucu ölmüştür. Yüksek-doz alan ana hayvanların resorpsiyon frekansı artmış ve ortalama bir batında doğan yavru boyutları küçülmüştür. Bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber, araştırmacılar tarafından biyolojik anlam ifade ettikleri düşünülmüştür. En yüksek dozda 24 saat inkübasyonda yaşayabilen yavruların yüzdesi anlamlı şekilde azalma göstermiştir. Bu dozda, ortalama fetüs vücut ağırlığı az bir düşüş göstermiştir. Tüm gruplar arasında, eksternal, visceral ve skeletal anomali insidansı karşılaştırılabilir nitelikte iken, 0.08 ve 0.30 µg/kg grubunda yer alan bir batında doğan yavruların tümünde çoklu, eksternal malformasyon görülmüştü. Bu malformasyonlar, 9 orta-doz fetüste açık gözkapağı, mikrofalmi, yarık damak, uzun kemiklerde küçülme, pençelerin yamrulması, pes caves, kaburga kısalması ve sternebral kusur ve 6 yüksek-doz fetüste açık gözkapağı, uzun kemiklerde küçülme, kaburga kısalmasıydı. Araştırmacılar, doğum halinde olan batındaki deneklerin sayısının az olması ile, doz-cevap eğrisinin oluşturulamaması ve istatistiksel önemin olmaması, kalsitriol verilmesi ile bağlantılı olan bu anormalliklerin oluşma olasılığını gözardı edilemeyeceği konusunda sonuca varmışlardır.

Perinatal ve postnatal çalışmalar

Kalsitriol gebe sıçanlara (20/doz) gebeliğin 15. gününden laktasyonun 21. gününe kadar oral olarak verildi. 0, 0.02, 0.08 ve 0.30 µg/kg/gün dozları test edildi. 0.08 ve 0.30 µg/kg/gün dozunu alan ana hayvanlarda hiperkalsemi ve hipofosfatemi not edildi. Orta ve yüksek-doz gruplarında doğum sonrası 21. günde serum örnekleri alınan yavrular hiperkalsemikti. Bununla birlikte, test dozlarında üreme veya yavru gelişimi ve yaşaması ile ilgili advers etki yoktu.

Mutajenite

Ames metoduna göre mutajenite bulgusuna rastlanmamıştır. 1000 µg'a kadar ulaşan yüksek konsantrasyonların Salmonella suşlarına mutajenik etkili olmadığı bulunmuştur.

OSTRİOL'ün karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Sodyum Klorür

Sodyum Askorbat Mikrokristalin

Disodyum Hidrojen Fosfat

Sodyum Dihidrojen Fosfat Monohidrat

Disodyum EDTA

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

Raf ömrü 24 ay'dır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklıklarında saklayınız. Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 25 adet 1 ml'lik amber renkli cam (Av. Farm. Tip I) ampul

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 dozlukta kullanılmamalıdır. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. Ltd. Şti.

Yeşilyurt Sokak - 3/2 Çankaya – Ankara /TÜRKİYE

Tel: (0312) 427 43 57 - 58

Fax: (0312) 427 43 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/451

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ