

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

QALYVİZ 0,25 mcg yumuşak kapsül

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kalsitriol (koyun yününden üretilir).....0,25 mcg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol.....14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül

Bir yarısı kahverengi turuncu ile kırmızı turuncu, opak; diğer yarısı beyaz opak yumuşak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

QALYVİZ aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Postmenopozal osteoporoz,
- Kronik böbrek yetmezliği olan, özellikle hemodiyaliz yapılan hastalardaki renal osteodistrofi,
- Orta ile ağır kronik böbrek yetmezliği (pre-diyaliz) bulunan hastalarda sekonder hiperparatiroidi,
- Postoperatif hipoparatiroidi,
- İdiyopatik hipoparatiroidi,
- Psödohipoparatiroidi,
- D vitaminine bağımlı raşitizm,
- D vitaminine dirençli, hipofosfatemik raşitizm.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

QALYVİZ'in optimum günlük dozu, serum kalsiyum düzeyine göre her hastada dikkatle belirlenmelidir. QALYVİZ tedavisine daima mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve serum kalsiyum düzeyi dikkatle izlenmedikçe doz arttırılmamalıdır (bkz. Hasta izleme).

QALYVİZ'in etkililiği, tedavinin başlangıcında günlük yeterli kalsiyum alımına bağlıdır; gerekirse güncel kılavuzlara uygun olarak kalsiyum takviyesi ile kalsiyum alımı artırılmalıdır.

QALYVİZ, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırdığından, hiperkalsemi eğilimi olan hastalarda, düşük dozlarda kalsiyum gerekli olabilir veya kalsiyum takviyesi gerekmebilir.

Hasta izleme:

Gerekli rutin tanısal testler; serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalen fosfataz düzeyleri ile 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfat düzeylerinin ölçülmesini içerir. QALYVİZ tedavisinin stabilizasyon fazında serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir. QALYVİZ'in optimum dozu belirlendiğinde, serum kalsiyum düzeyleri ayda bir (veya aşağıdaki farklı endikasyonlar için önerilen aralıklarla) kontrol edilmelidir. Serum kalsiyum düzeyi tayini için kan örneği alınırken turnike uygulanmamalıdır.

Serum kalsiyum düzeyleri, normalin (9-11 mg/100 mL ya da 2250-2750 mikromol/L) 1 mg/100 mL (250 mikromol/L) üzerine çıktığında ya da serum kreatinin değeri 120 mikromol/L'nin üzerine çıktığında normokalsemi sağlanana kadar QALYVİZ ile tedavi derhal durdurulmalıdır. Hiperkalsemi dönemlerinde, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri her gün izlenmelidir. Serum kalsiyum düzeylerinin hızlı bir şekilde normale dönmesini sağlamak için renal osteodistrofi, hipoparatiroidizm ve raşitizm tedavisinde uygulanan kalsiyum takviyesi durdurulabilir. Normal düzeyler elde edildiğinde QALYVİZ tedavisine, daha önce kullanılan dozdan 0,25 mikrogram daha düşük bir günlük dozda devam edilebilir. Günlük diyetle alınan kalsiyum hesaplanmalı ve gerektiğinde doz ayarlanmalıdır.

Postmenopozal osteoporoz

QALYVİZ'in tavsiye edilen dozu günde iki kez 0,25 mikrogramdır.

Tedaviye başladıktan sonra, 1., 3. ve 6. aylarda ve bundan sonraki her 6 ayda bir serum kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçülmelidir.

Tedavinin ilk ayında, kalsiyum düzeyi en az haftada bir kez izlenmelidir. Hiperkalsemi durumunda (>11,5 mg/100 mL), normokalsemi sağlanana kadar QALYVİZ tedavisi durdurulmalıdır. Doktorun görüşüne bağlı olarak kalsitonin ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir (özellikle yüksek döngülü osteoporoz vakalarında).

Renal osteodistrofi (dializ hastaları)

Tedavinin etkililiği eş zamanlı kalsiyum alımına bağlıdır: Yetişkinlerde ek kalsiyum alımı günde 600-1000 mg olmalıdır.

Önerilen başlangıç dozu günde 0,25 mikrogramdır. Serum kalsiyum düzeyleri normal veya hafif düşük olan hastalarda, gün aşırı 0,25 mikrogramlık dozlar yeterlidir. İki ila dört hafta içinde biyokimyasal parametrelerde ve hastalığın klinik belirtilerinde yeterli bir yanıt görülmez ise, doz iki ila dört haftalık aralıklarla günde 0,25 mikrogram artırılabilir. Bu dönemde serum

kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir. Hastaların çoğu günde 0,5 mikrogram ile 1 mikrogram arasındaki doza yanıt verirler.

Hiperkalsemi durumunda, QALYVİZ ve ek kalsiyum takviyesi derhal durdurulmalı ve normokalsemi sağlanana kadar beklenmelidir. Tedavi, önceki dozdan 0,25 mikrogram daha düşük bir günlük dozla yeniden başlatılmalıdır.

Barbitüratlar veya antikonvülzanlar ile birlikte kullanım durumunda daha yüksek dozlar gerekebilir.

Sekonder hiperparatiroidizm (pre-diyaliz hastaları)

Orta ila ağır böbrek yetmezliği, yani kreatinin klirensi (Cl_{KR}) 15 ila 55 mL/dakika olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm ve bunun sonucunda ortaya çıkan metabolik kemik hastalığının tedavisi için QALYVİZ'in önerilen başlangıç dozu erişkinlerde günde 0,25 mikrogramdır. Bu, gerekirse 0,5 mikrogram/gün dozuna yükseltilebilir.

Hipoparatiroidizm ve raşitizm

QALYVİZ'in önerilen başlangıç dozu sabahları verilen günlük 0,25 mikrogramdır. Biyokimyasal parametreler ve hastalığın klinik belirtilerinde yeterli bir yanıt görülmez ise, doz iki ila dört haftalık aralıklarla artırılabilir. Bu dönemde, serum kalsiyum düzeyleri haftada en az iki kez ölçülmelidir. Hiperkalsemi durumunda, normokalsemi yeniden sağlanana kadar QALYVİZ derhal kesilmelidir. Diyetle kalsiyum alımının azaltılması gereği de dikkatle değerlendirilmelidir.

Hipoparatiroidisi olan hastalarda bazen malabsorpsiyon görülmektedir. Bu nedenle daha yüksek dozda QALYVİZ gerekebilir.

Uygulama şekli:

QALYVİZ kapsüller tercihen bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

QALYVİZ'in böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım dozuna ilişkin bilgiler yukarıda verilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

QALYVİZ'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

QALYVİZ kapsülün pediyatrik popülasyon üzerindeki güvenliliği ve etkililiği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle doz önerileri yapılamaz. Pediyatrik hastalarda kalsitriol kapsüllerinin kullanımı hakkında sınırlı veri mevcuttur.

Geriyatrik popölasyon:

Yaşlı hastalarda spesifik doz ayarlamaları gerekli değildir. Serum kalsiyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi konusundaki genel önerilere dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kalsitriole (veya aynı sınıftan ilaçlara) veya QALYVİZ'in bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Hiperkalsemi ile seyreden tüm hastalıklarda ve metastatik kalsifikasyonda,
- Vitamin D toksisitesi bulgusu varlığında QALYVİZ kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kalsitriol tedavisi ile hiperkalsemi oluşumu arasında yakın bir ilişki vardır. Diyetteki değişikliklerin sonucunda (örn., süt ürünlerinin fazla tüketilmesi) veya kalsiyum preparatlarının kontrolsüz kullanımı ile kalsiyum alımında ortaya çıkan ani bir artış hiperkalsemiye neden olabilir. Hastalara ve ailelerine, verilen diyetle kesin olarak uyulması gerektiği tavsiye edilmeli ve hiperkalsemi semptomlarını nasıl tanıyacakları kendilerine öğretilmelidir. Serum kalsiyum düzeyleri normalin (9-11 mg/100 mL veya 2250-2750 mikromol/L) 1 mg/100 mL (250 mikromol/L) üzerine yükseldiğinde ya da serum kreatinini 120 mikromol/L'nin üzerine yükseldiğinde normokalsemi sağlanana kadar QALYVİZ ile tedavi derhal durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hareketsiz hastalar, örneğin operasyon geçirmiş olan hastalarda, hiperkalsemi riski özellikle yüksektir.

Kalsitriol serumdaki inorganik fosfat düzeylerini artırır. Bu durum hipofosfatemisi olan hastalarda istenilen bir durumken, ektopik kalsifikasyon tehlikesi nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu vakalarda, uygun fosfat bağlayıcı ilaçların oral uygulanması ve fosfat açısından fakir bir diyet uygulamasıyla plazma fosfat konsantrasyonu normal düzeyde (2-5 mg/100 mL veya 0,65-1,62 mmol/L) tutulmalıdır.

Serum kalsiyumu x fosfat (Ca x P) ürününün 70 mg²/dL²'yi geçmesine izin verilmemelidir.

D vitaminine dirençli raşitizmi (ailesel hipofosfatemi) olan ve QALYVİZ ile tedavi edilen hastalar oral fosfat tedavilerine devam etmelidirler. Buna karşılık QALYVİZ'in fosfatın bağırsak emilimini uyarabileceği hesaba katılmalıdır; çünkü bu etki fosfat takviyesi ihtiyacını değiştirebilir.

Kalsitriol mevcut olan en aktif D vitamini metaboliti olduğu için, QALYVİZ tedavisi sırasında başka bir D vitamini preparatı reçete edilmemelidir, aksi takdirde D hipervitaminozu gelişebilir.

Eğer hasta ergokalsiferolden (D₂ vitamini) kalsitriole geçirilmişse, kandaki ergokalsiferol düzeyinin başlangıç değerlerine dönmesi birkaç ay sürebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek fonksiyonları normal olan ve QALYVİZ alan hastalar dehidrasyondan kaçınmalıdırlar. Yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda kronik hiperkalsemi, serum kreatinin düzeylerinde artış ile ilişkilendirilebilir.

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda, QALYVİZ tedavisine başlamadan önce ve tedavi süresince düzenli aralıklarla böbrek fonksiyonu ve kalseminin dikkatli bir şekilde izlenmesi zorunludur (bkz. Bölüm 4.2).

QALYVİZ her bir yumuşak kapsül başına 14 mg sorbitol ihtiva eder. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya fruktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği, eş zamanlı olarak uygulanan oral kullanım amaçlı diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kalsitriol, D₃ vitamininin en aktif metabolitlerinden biri olduğu için, olası ek etkilerden ve hiperkalsemiden kaçınmak için QALYVİZ tedavisi sırasında başka D vitamini veya türevleri içeren preparatlar reçete edilmemelidir. Hasta ergokalsiferol (D₂ vitamini) tedavisinden kalsitriol tedavisine geçtiğinde, ergokalsiferol kan seviyesinin başlangıç değerine dönmesi birkaç ay sürebilir.

Diyet talimatlarına özellikle kalsiyum takviyeleri konusunda dikkatle uyulmalı ve kalsiyum içeren preparatların ek olarak kontrolsüz kullanımından kaçınılmalıdır.

Tiyazid diüretikleri ile eş zamanlı tedavi hiperkalsemi riskini artırır. Kalsitriol dozu, digitalis ile tedavisi süren hastalarda dikkatle belirlenmelidir; çünkü bu hastalardaki hiperkalsemi kardiyak aritmilere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kalsiyum Emilimini artıran D vitamini analogları ve kalsiyum Emilimini inhibe eden kortikosteroidler arasında fonksiyonel bir antagonizma ilişkisi mevcuttur.

Magnezyum içeren ilaçlar (örn. antiasitler) hipermagnezemiye neden olabilir ve bu nedenle kronik böbrek diyalizinde olup QALYVİZ alan hastalarda kullanılmamalıdır.

QALYVİZ'in; bağırsaklar, böbrekler ve kemiklerdeki fosfatın taşınması üzerinde de bir etkisi olduğu için, fosfat bağlayıcı ilaçların dozu serum fosfat konsantrasyonuna (normal değerler: 2-5 mg/100 mL veya 0,65-1,62 mmol/L) göre ayarlanmalıdır.

D vitaminine dirençli raşitizmi (ailesel hipofosfatemi) olan hastalar oral fosfat tedavilerine devam etmelidirler. Buna karşılık, QALYVİZ'in bağırsaktaki fosfat Emilimini artırabileceği hesaba katılmalıdır; çünkü bu etki fosfat takviyesi gereğini değiştirebilir.

Fenitoin veya fenobarbital gibi enzim indükleyicilerinin kullanımı, kalsitriol metabolizmasında artışa ve bu nedenle serum kalsitriol konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Buna bağlı olarak, bu ilaçlar eş zamanlı verildiğinde, kalsitriolün daha yüksek dozlarda uygulanması gerekebilir.

Safra asidi bağlayıcıları, kolestiramin dahil olmak üzere, ve sevelamer yağda çözünen vitaminlerin bağırsaktan emilimini azaltabilir ve bu nedenle QALYVİZ'in bağırsaktan emilimini bozabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

D vitamininin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

QALYVİZ, kesin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe tavşanlarda D vitamininin fatal doza yakın oral dozları ile fetüslerde supravalyüler aort stenozu oluşturulmuştur. D vitamininin çok yüksek dozlarda bile insanda teratojen olduğunu gösteren veri mevcut değildir. QALYVİZ ancak ilacın gebe kadına olan potansiyel yararı fetüse olan riskinden fazla olduğu durumlarda uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Ekzojen kalsitriol anne sütüne geçmektedir. Annede hiperkalsemi oluşma potansiyeli ve anne sütü alan bebeklerde QALYVİZ'e bağlı advers reaksiyonlar görülme olasılığı göz önüne alındığında, anne ve bebeğin serum kalsiyum düzeyleri izlendiği sürece anneler QALYVİZ kullanırken emzirebilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, kalsitriolün 300 ng/kg/gün'e kadar olan dozlarda (genel insan dozunun 30 katı) üremeyi olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Tavşanlarda, 300 ng/kg/gün toksik oral dozda iki doğumda çok sayıda fetal anomali gözlenmiştir, ayrıca 80 ng/kg/gün dozda bir doğumda da anomali gözlenmiştir, ancak 20 ng/kg/gün dozda (insandaki normal dozun iki katı) anomali görülmemiştir. Tedavi edilen

gruplarla kontrol grupları arasında anomali gösteren doğum ya da fetüs sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, bu sonuçların kalsitriol uygulamasına bağlı olma olasılığı göz ardı edilemez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilen advers olayların farmakodinamik profili göz önüne alındığında bu ilacın güvenilir olduğu veya bu aktiviteleri olumsuz etkilemesinin beklenmediği kabul edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık sınıfı içinde, yan etkiler azalan şiddet sırasına göre listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkalsemi

Yaygın olmayan: İştah azalması

Bilinmiyor: Aşırı susama, dehidrasyon, kilo kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: İlgisizlik (apati)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Kas güçsüzlüğü, duyu bozukluklar

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Kabızlık, üst karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü

Bilinmiyor: Eritem, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Büyüme geriliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları

Bilinmiyor: Aşırı idrara çıkma (poliüri)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Kalsinozis, ateş, susama

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kreatinin artışı

Kalsitriol, D vitaminine benzer bir aktivite gösterdiğinden, hiperkalsemi sendromu veya kalsiyum intoksikasyonu (hiperkalseminin derecesine ve süresine bağlı olarak) gibi aşırı dozda D vitamini alındığında görülenlere benzer advers etkiler ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). İştah azalması, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı veya üst karın bölgesinde ağrı ve kabızlık gibi akut semptomlar zaman zaman görülebilir.

Kalsitriolün biyolojik yarı ömrü kısa olduğu için farmakokinetik araştırmalar, tedavi kesildikten sonraki birkaç gün içinde kalsiyum seviyelerinin normale döndüğünü göstermiştir. Bu durum, D3 vitamini içeren preparatlarla yapılan tedaviye göre daha hızlı gerçekleşmektedir.

Kronik etkiler, kas güçsüzlüğü, kilo kaybı, duysal bozukluklar, ateş, susama, aşırı susama, aşırı idrara çıkma, dehidrasyon, ilgisizlik (apati), büyüme geriliği ve idrar yolu enfeksiyonlarını içerebilir.

Kalsitriolün akut veya kronik zehirlenme belirtileri için Bölüm 4.9'a bakınız.

Eş zamanlı hiperkalsemi ve hiperfosfatemi (>6 mg/100 mL veya $>1,9$ mmol/L) yumuşak doku kalsifikasyonu (kalsinozis) oluşabilir ve bu radyografik olarak görülebilir.

Duyarlı kişilerde döküntü, eritem, kaşıntı ve ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir.

Laboratuvar anormallikleri

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda kronik hiperkalsemi, artan kan kreatinin seviyeleri ile ilişkilendirilebilir.

Nötrofillerin anormal artışı ve lenfopeni vakaları da rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Kalsitriolün tüm endikasyonlarında, 15 yıllık klinik kullanımında bildirilen advers etki insidansı çok düşüktür ve hiperkalsemi de dahil olmak üzere her bir etkinin insidansı %0,001 veya daha düşüktür.

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

Belirtiler

Kalsitriol D vitamininin bir türevidir. aşırı doz semptomları D vitamininin aşırı doz semptomlarıyla aynıdır. QALYVİZ ile birlikte yüksek dozda kalsiyum ve fosfat alınması da benzer semptomlara yol açabilir. Serum kalsiyumu x fosfat (Ca x P) ürününün 70 mg²/dL²'yi geçmesine izin verilmemelidir. Diyaliz sıvısındaki kalsiyum düzeyinin yüksek olması da hiperkalsemi gelişimine katkıda bulunabilir.

D vitamini intoksikasyonunun akut semptomları: Anoreksi, baş ağrısı, kusma ve kabızlıktır.

Kronik semptomları: Distrofi (güçsüzlük, kilo kaybı), duyu bozukluklar, susama ile birlikte ateş, poliüri, dehidrasyon, apati, büyümenin durması ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Renal korteks, miyokard, akciğerler ve pankreasta metastatik kalsifikasyon ile birlikte hiperkalsemi ortaya çıkar.

Tedavi

Asemptomatik hiperkalseminin tedavisi (bkz. Bölüm 4.2):

Yanlışlıkla alınan aşırı dozun tedavisinde aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

Daha fazla emilimi önlemek için hemen gastrik lavaj veya kusturma; fekal yoldan atılımı artırmak için sıvı parafin verilmesi; serum kalsiyum seviyelerinin sürekli olarak ölçülmesi önerilir. Eğer serumdaki yüksek kalsiyum düzeyi devam ederse, fosfatlar ve kortikosteroidler verilebilir ve yeterli diürez sağlayacak önlemler alınabilir.

Hiperkalsemi daha yüksek düzeylerde olduğunda (>3,2 mmol/L), özellikle kan fosfat düzeyleri normalse veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle yüksekse böbrek yetmezliğine yol açabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin D ve analogları

ATC kodu: A11CC04

Kalsitriol, D3 vitamininin böbreklerde, öncül maddesi olan 25-hidroksikolekalsiferolden (25-HCC) oluşan başlıca aktif metabolitlerinden biridir.

Kalsitriol intestinal kalsiyum emilimini artırır ve kemik mineralizasyonunu düzenler. Tek bir doz kalsitriolün farmakolojik etkisinin süresi yaklaşık 3-5 gündür.

Kalsitriolün biyolojik etkileri, çoğu hücre tipinde eksprese edilen ve hedef genlerin ekspresyonunu değiştirmek için DNA'nın spesifik bölgelerine bağlanan bir ligandla aktive olan nükleer bir hormon reseptörü olan D vitamini reseptörü aracılığıyla gerçekleşir.

Kalsitriolün bilinen iki etki alanı bağırsak ve kemiklerdir.

İnsan bağırsağı mukozasında kalsitriol reseptörüne bağlanan bir protein bulunduğu düşünülmektedir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle uzun süredir düzenli hemodiyalize girenlerde, endojen kalsitriol oluşumu giderek azalır ve tamamen durabilir. Bunun sonucunda gelişen hipokalsemi ve ikincil hiperparatiroidizm, böbrek yetmezliği kaynaklı metabolik kemik hastalığının (renal osteodistrofinin) başlıca nedenidir. Bununla birlikte, üremi sırasında biriken ve kemik için toksik olan diğer bileşenler (örneğin alüminyum) de bu duruma katkıda bulunabilir.

Renal osteodistrofili hastalarda, kalsitriolün oral verilmesi kalsiyumun bağırsaktan emilimindeki azalmayı, hipokalsemiyi, yükselmiş olan serum alkalen fosfatazi ve serum paratiroid hormon konsantrasyonunu normale döndürür. Kalsitriol kemik ve kas ağrısını hafifletir.

Postoperatif hipoparatiroidi ve idiyopatik hipoparatiroidisi olan hastalarda, hipokalsemi ve hipokalseminin klinik semptomları kalsitriol tedavisi ile hafifletilir. Psödo-hipoparatiroidizmde, bağırsaktan kalsiyum emilimi normale döner, hipokalsemi düzelir ve dolaşımdaki parathormon seviyeleri azalır. D vitamini dirençli hipofosfatemik raşitizmde, kalsitriol tedavisi klinik tabloyu iyileştirir ve dolaşımdaki fosfat seviyelerini normalleştirir.

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda östrojen eksikliği, endojen kalsitriol sentezinde azalmaya ve dolayısıyla bağırsaktan kalsiyum emiliminin ve kemik mineralizasyonu süreçlerinin azalmasına neden olur. Kalsitriolün uygulanması bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Bu sayede, bu hastalarda negatif olan kalsiyum dengesi pozitif döner.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Tek bir oral 0,25-1 mikrogram kalsitriol dozunu takiben maksimum plazma konsantrasyonlarına 3-6 saat içinde ulaşılır.

Emilim, uygulamadan sadece yedi saat sonra idrarda kalsiyum artışı ile doğrulanmıştır. 0,5 ve 1 mikrogramlık dozların günde iki kez uygulanmasıyla idrarda kalsiyum atılımında dozla orantılı bir biyolojik yanıt gözlenir.

Dağılım:

Kalsitriol ve diğer D vitamini metabolitleri, kanda spesifik plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır.

Biyotransformasyon:

Kalsitriol, böbreklerde ve karaciğerde sitokrom P450'nin spesifik bir izoenzimi olan CYP24A1 tarafından hidroksilasyon ve oksidasyona uğrar. Farklı D vitamini aktivite seviyelerine sahip çeşitli metabolitler tespit edilmiştir.

Eliminasyon:

Kalsitriolün plazmadaki eliminasyon yarı ömrü 5 ila 8 saat arasındadır.

Tek doz kalsitriolün farmakolojik etki süresi 3-5 gündür.

Kalsitriol, safra yoluyla atılır ve enterohepatik dolaşıma tabi olabilir.

Günde iki kez 0,5 mikrogramlık dozlarla elde edilen kararlı durum değerleri, ilacın kesilmesini takiben yaklaşık üç buçuk saatlik bir yarılanma ömrü ile bazal seviyelere düşer.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Kalsitriolün emilimi, hepatobiliyer hastalığı olan hastalarda gecikebilir.

Böbrek yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz hastalarında kalsitriolün eliminasyon yarı ömrü, sağlıklı gönüllere kıyasla yaklaşık 2 kat artmıştır. Nefrotik sendromu olan hastalarda T_{max} 4 saat ve $t_{1/2}$ 16,2 saattir. Hemodiyaliz hastaları için kalsitriolün T_{max} 'ı 8-12 saat, yarı ömrü ise 21,9 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kalsitriolün akut toksisitesi fare ve sıçanlarda değerlendirilmiştir. Oral uygulamadan sonra farelerde LD_{50} 2 mg/kg, sıçanlarda ise >5 mg/kg'dır.

Sıçanlarda ve köpeklerdeki subkronik toksisite çalışmaları, kalsitriolün 6 aya kadar uygulanan 20 ng/kg/gün'lük oral dozda (genel insan dozunun iki katı) minimum düzeyde advers etki oluşturduğunu göstermiştir. 6 aya kadar uygulanan 80 ng/kg/gün'lük bir doz (genel insan

dozunun sekiz katı) orta derecede advers etkiler oluşturmuş olup görülen değişiklikler primer olarak uzun süreli hiperkalseminin sonucu-olarak görülmektedir.

Kalsitriolün kronik toksisitesi, sıçan ve köpeklerde değerlendirilmiştir. Üç grup sıçan ve köpeğe, 0,02, 0,08 ve 0,3 mcg/kg/gün dozlarında 26 hafta boyunca oral olarak uygulanmıştır. Orta ve yüksek doz alan sıçan gruplarında vücut ağırlığında azalma, gıda alımında azalma ve serum kalsiyumunda artış gözlenmiştir; bu değişiklikler en düşük doz alan grupta ya gözlenmemiş ya da daha az belirgin olmuştur. Yüksek ve orta doz alan köpekler belirgin anoreksi, ciddi kilo kaybı, fiziksel durumun kötüleşmesi, kalsiyum artışı, yumuşak dokularda metastatik kalsifikasyon ve kemik değişiklikleri göstermiştir. 0,02 mcg/kg/gün alan köpeklerde bu bulgular daha hafif olmuştur.

Fertilite bozukluğu

Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, kalsitriolün 300 ng/kg/gün'e kadar olan dozlarda (genel insan dozunun 30 katı) üremeyi olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Tavşanlarda, 300 ng/kg/gün toksik oral dozda iki doğumda çok sayıda fetal anomali gözlenmiştir, ayrıca 80 ng/kg/gün dozda bir doğumda da anomali gözlenmiştir, ancak 20 ng/kg/gün dozda (insandaki normal dozun iki katı) anomali görülmemiştir. Tedavi edilen gruplarla kontrol grupları arasında anomali gösteren doğum ya da fetüs sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, bu sonuçların kalsitriol uygulamasına bağlı olma olasılığı göz ardı edilemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Butil hidroksianisol
Butil hidroksitoluen
Orta zincirli trigliserit
Jelatin (sığır jelatini)
Gliserin
Sorbitol, sıvı (E420)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

QALYVİZ ürünümüzün ambalaj malzemesi olarak Opak P.V.C. – Alüminyum folyo blister kullanılmaktadır. Bir karton kutu içerisinde 30 adet veya 100 adet yumuşak kapsül içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1

34303 Küçükçekmece-İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/101

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ