

# PRODUKTRESUMÉ

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rocaltrol 0,25 mikrogram mjuka kapslar

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 0,25 mikrogram kalcitriol

### Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,87 – 4,37 mg sorbitol i varje 0,25 mikrogram kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## 3 LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk

Brunorange/vit oval kapsel

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomar orsakade av störd absorption och homeostas av kalcium som kan bero på minskad produktion av endogen 1,25 dihydroxikolekalciferol, dvs renal osteodystrofi, osteomalaci, idiopatisk och postoperativ hypoparatyreoidism samt pseudohypoparatyreoidism. Även sjukdomar såsom vitamin D-beroende rakitis, vitamin D-brist rakitis och vitamin D-resistent rakitis.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Den optimala dosen av Rocaltrol anpassas individuellt. Kapslarna skall sväljas hela.

*Inställningsdos:* Initialt ges 0,25 mikrogram (1 kapsel) dagligen. Dagsdosen ökas sedan med 0,25 mikrogram varannan till var fjärde vecka tills optimal dos har uppnåtts. Under denna period skall kalciumnivån i serum kontrolleras minst två gånger i veckan.

*Underhållsdos:* Den optimala dagsdosen är vanligen 0,5-2 mikrogram. I regel är det ej nödvändigt att överskrida 5 mikrogram/dag.

För patienter med normala eller endast obetydligt sänkta kalciumnivåer i serum kan 0,25 mikrogram varannan dag vara tillräcklig dos.

*Behandlingskontroll:* Regelbunden kontroll av serumkalciumkoncentrationen bör företas minst två gånger i veckan under inställningsperioden. Vid normal underhållsdos skall serumkalcium och serumkreatinin samt blodtryck kontrolleras minst en gång i månaden. Det gäller även patienter, som behandlats en längre tid och som förefaller vara väl inställda. Risken för hyperkalcemi tycks öka markant när mineraliseringsprocessen normaliseras och dosen bör därför vanligen reduceras allt eftersom skelettsjukdomen läker. Stor försiktighet skall iakttagas vid doser över 5 mikrogram/dag och kalcium- och fosfatnivåer i serum skall kontrolleras minst två gånger i veckan. Njurfunktionen bör kontrolleras regelbundet.

*Vid hyperkalcemi* skall dosen reduceras avsevärt eller behandlingen avbrytas tills kalciumnivån i serum har normaliserats. Utsättande av eventuellt kalciumsupplement bör övervägas. Kalcium- och fosfatnivåerna i serum kontrolleras dagligen tills normalvärdet har

uppnåtts, då Rocaltrol-behandlingen kan fortsätta med reducerad dos. För optimal effekt av Rocaltrol kan det vara nödvändigt med ett tillskott av kalcium hos vuxna enligt lokala riktlinjer. Vid vitamin D-resistent raktis bör ett adekvat fosfatintag säkerställas.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Rocaltrol för barn har inte studerats tillräckligt för att fastställa en doseringsrekommendation. Begränsade data finns tillgängliga avseende användandet av kalcitriol kapslar hos pediatrika patienter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Rocaltrol är kontraindicerat:

- för samtliga sjukdomstillstånd associerade med hyperkalcemi,
- för patienter med överkänslighet mot kalcitriol (eller annat läkemedel i samma klass) och mot något av de övriga innehållsämnen,
- vid tecken på vitamin D-toxicitet.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med kalcitriol kan orsaka hyperkalcemi.

Immobiliserade patienter, t ex de som har genomgått en operation, utgör en särskild risk för hyperkalcemi.

Ett ökat intag av kalcium efter förändringar i dieten (t ex ökad konsumtion av mejerivaror) eller ett okontrollerat intag av kalciumpreparat kan orsaka hyperkalcemi. Patienter bör informeras om att strikt hålla sig till föreskriven diet och att instrueras att känna igen symtomen för hyperkalcemi (trötthet, törst, polyuri etc.).

För patienter med normal njurfunktion kan kronisk hyperkalcemi leda till ökat blodkreatinin. Vid intag av Rocaltrol bör dehydrering undvikas och adekvat vätskeintag bibehållas.

Om serumkalcium ökar 0,25 mmol/liter över normalt serumkalcium eller serumkreatinin ökar till > 120 mikromol/liter, bör behandlingen med Rocaltrol genast avbrytas tills kalciumnivåerna har normaliserats (se avsnitt 4.2).

Kalcitriol ger en ökning av fosfatnivåerna i serum. En ökning av fosfatnivåerna kan hos patienter med njursvikt innebära en stor risk för ektopisk förkalkning. I dessa fall bör fosfatnivåerna hållas på normalnivå genom tillförsel av fosfatbindande medel samt kost innehållande låg fosfathalt.

Patienter med vitamin D-resistent raktis (familjär hypofosfatemi) som behandlas med Rocaltrol måste fortsätta sin fosfatbehandling. En möjlig stimulering av den intestinala absorptionen av fosfat orsakad av Rocaltrol bör dock beaktas, vilket kan ändra behovet av fosfattillägg (se avsnitt 4.5).

Inga andra D-vitamin preparat bör förskrivas under behandling med Rocaltrol för att undvika risken för hypervitaminos D. Om patienten sätts över från ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) till kalcitriol kan det ta flera månader för ergokalciferolnivån i blodet att återgå till utgångsvärdet.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dietföreskrifter, speciellt beträffande kalciumtillägg bör noga följas och ett okontrollerat intag av kalciuminnehållande läkemedel undvikas.

Samtidig behandling med tiaziddiuretika ökar risken för hyperkalcemi.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med digitalis, eftersom hyperkalcemi i dessa patienter kan leda till arrytmier.

En funktionell antagonism föreligger mellan vitamin D-analoger, vilka främjar absorptionen av kalcium, och kortikosteroider, vilka hämmar kalciumabsorptionen.

Läkemedel innehållande magnesium (t ex antacida) kan orsaka hypermagnesemi och bör därför inte tas vid samtidig behandling med Rocaltrol av patienter som står på kronisk dialys.

Rocaltrol har en effekt på fosfattransporten i tarm, njurar och benvävnad, varför dosen av samtidig behandling med fosfatbindande preparat ska justeras i enlighet med koncentrationen av serumfosfat.

Patienter med vitamin D-resistent raktis (familjär hypofosfatemi) som behandlas med Rocaltrol bör fortsätta sin fosfatbehandling. En möjlig stimulering av den intestinala absorptionen av fosfat orsakad av Rocaltrol bör dock beaktas, vilket kan ändra behovet av fosfattillägg.

Långtidsbehandling med antiepileptika, inklusive karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och primidon kan öka behovet av vitamin-D.

Gallsyrabindare inklusive kolestyramin och sevelamer kan minska absorptionen av fettlösliga vitaminer i tarmen och därigenom försämra absorptionen av kalcitriol i tarmen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

*Graviditet:* Supravalvulär aortastenosis har noterats i foster efter administrering av närmast fatala doser av vitamin D till dräktiga kaniner. Det finns inga belägg för att Vitamin D, även vid mycket höga doser, är teratogent hos människa. Rocaltrol bör endast användas under graviditet om nyttan anses överväga den potentiella risken för fostret.

*Amning:* Troligen passerar kalcitriol över i modersmjölk. Med tanke på risken för hyperkalcemi hos modern och för biverkningar av Rocaltrol hos diande spädbarn, kan mödrar amma när de tar Rocaltrol, förutsatt att kalciumnivåerna i serum monitoreras hos moder och spädbarn.

*Fertilitet:* Inga negativa effekter på fertilitet förväntas av kalcitriol vid rekommenderad dosering.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rocaltrol har inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningarna som visas i tabell 1 nedan har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen.

Den vanligast rapporterade biverkningen var hyperkalcemi.

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna i tabell 1 under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Sammanställning över biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med Rocaltrol**

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet, urtikaria
Metabolism och nutrition	Hyperkalcemi		Minskad aptit	Polydipsi, Dehydrering, Törst, Hyperfosfatemi, Viktminskning
Psykiska störningar				Apati
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		Muskelsvaghet, Känselrubbing
Magtarmkanalen		Buksmärta, Illamående	Kräkningar	Förstoppning, Smärta i övre delen av buken
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag		Erytem, Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Tillväxtretardation
Njurar och urinvägar		Urinvägsinfektion		Polyuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Kalcinos, Pyrexia
Undersökningar			Förhöjt blodkreatinin	

Kalcitriol utövar D-vitaminaktivitet, varför risk för hyperkalcemisyndrom eller kalciumintoxikation föreligger (se avsnitt 4.2 och 4.4). Akuta symtom kan vara minskad aptit, huvudvärk, illamående, kräkningar, buksmärter eller smärter i övre delen av buken och förstoppning.

Kroniska symtom kan vara muskelsvaghet, viktninskning, känselrubbingar, pyrexia, polydipsi, polyuri, dehydrering, apati, tillväxtretardation och urinvägsinfektioner.

Samtidig hyperkalcemi och hyperfosfatemi kan leda till kalcinos, vilket kan ses radiografiskt.

På grund av kalcitriols korta halveringstid har farmakokinetiska undersökningar visat normalisering av förhöjt serumkalcium inom några dagar från utsättande av behandling dvs. mycket snabbare än vid behandling med Vitamin D<sub>3</sub>-preparat.

Beträffande hyperkalcemi hänvisas till avsnitt 4.2, Behandlingskontroll samt avsnitt 4.4.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
www.lakemedelsverket.se

## **4.9 Överdoser**

*Toxicitet:* Begränsad erfarenhet av överdosering.

*Symtom:* Hyperkalcemisyntom som trötthet, omtöckning, eufori, illamående, anorexi, törst, polyuri, nefrokalcinos, njursvikt, EKG-förändringar, arytmier.

*Behandling:* Om befogat ventrikeltömning, kol (vid akut överdosering). Solljus och vidare D-vitamintillförsel undviks. Kalciumkarens. Rehydrering. Diuretika (t ex furosemid) för att säkra god diures. Vid hyperkalcemi ev bisfosfonater eller kalcitonin. Prednisolon 20 mg 3 gånger dagligen. Symtomatisk behandling.

Eftersom kalcitriol är ett derivat av vitamin D är symtomen vid överdosering lika som vid en överdosering av vitamin D. Intag av höga doser av kalcium och fosfat tillsammans med Rocaltrol kan ge uppkomst till liknande symtom.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin D och analoger, ATC-kod: A11CC04

#### Verkningsmekanism

Kalcitriol (1,25-dihydroxikolekalciferol) är en biologiskt aktiv vitamin D<sub>3</sub> metabolit. Denna metabolit bildas i njurarna från prekursor 25-hydroxikolekalciferol. Kalcitriol ökar den intestinala kalciumabsorptionen och reglerar benmineraliseringen. Substitutionsterapi med kalcitriol till patienter med kronisk njurskada medför normalisering av den låga kalciumnivån, normalisering av kalciumabsorptionen och lindring av symtomen på sekundär hyperparatyroidism. Vid tillstånd med skeletturkalkning ökar mineraliseringsgraden av ben.

Den biologiska effekten av kalcitriol medieras av vitamin D-receptorn, en nukleär hormonreceptor som uttrycks i de flesta celltyper och verkar som en ligandaktiverande transkriptionsfaktor som binder till specifika regioner i DNA för att modifiera uttrycket av målgener.

Den farmakologiska effekten av en singeldos kalcitriol varar minst 4 dagar.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Maximal plasmanivå uppnås inom 2-6 timmar efter oral administrering av en singeldos på 0,25 – 1,0 µg Rocaltrol.

### Distribution

I plasma binds kalcitriol i likhet med olika vitamin D-metaboliter till specifika bärarproteiner för vitamin D.

### Metabolism

Kalcitriol elimineras via oxidativ metabolism katalyserat av CYP24A1.

### Eliminering

Halveringstid är 5-8 timmar. Kalcitriol utsöndras i gallan.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Vid steady state ökar kalcitriol-nivåerna i serum linjärt med Rocaltrol-dosen. Efter upprepad administrering av kalcitriol med doseringen 0,25-0,50 mikrogram två gånger dagligen, uppnåddes steady state inom 7 dygn.

Farmakokinetiken för absorption och elimination av kalcitriol förblir linjär i ett mycket brett doseringsintervall ända upp till en peroral singeldos av 100 mikrogram.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

-

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Butylhydroxianisol, butylhydroxitoluen, medellångkedjiga triglycerider, gelatin, glycerol 85%, stärkelse, mannitol, sorbitol, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Tre år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i ytterkartongen, ljuskänsligt och fuktänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 st. kapslar i blisterförpackning.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Copenhagen Towers  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Danmark

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9496

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1980-03-28  
Datum för den senaste förnyelsen: 2008-09-01

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-02-17