

## 1. НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА Кальцитриол капсул ВР 0,25 мкг

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит 0,25 мкг Кальцитриола.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 Показания к применению

Кальцитриол показан для коррекции нарушений кальциевого и фосфорного обмена у пациентов с почечной остеодистрофией.

Кальцитриол также показан для лечения диагностированного постменопаузального остеопороза.

### 4.2 Режим дозирования и способ введения

Дозу Кальцитриола следует подбирать индивидуально в соответствии с биологическим ответом, чтобы предотвратить развитие гиперкальциемии. Эффективность лечения в некоторой степени зависит от ежедневного потребления кальция, которое следует увеличить, изменив диету или, при необходимости, приняв добавки. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

### Режим дозирования при почечной остеодистрофии у взрослых

Начальная доза Кальцитриола составляет 0,25 мкг в сутки. Если уровень кальция невелик или незначительно снижен, достаточно дозы 0,25 мкг один раз в два дня. Если удовлетворительный терапевтический ответ, оцениваемый по биохимическим показателям и клиническим проявлениям заболевания, не достигается в течение 2-4 недель, суточную дозу препарата можно увеличить на 0,25 мкг с интервалом в 2-4 недели. В течение этого периода уровень кальция в крови следует определять не реже двух раз в неделю. В случае, если уровень кальция в крови повышается до значений на 1 мг / 100 мл (250 мкмоль/л) выше нормы (9-11 мг / 100 мл или 2250-2750 мкмоль/л) или уровень креатинина превышает 120 мкмоль/л, введение Кальцитриола следует немедленно прекратить до достижения нормокальциемии. В большинстве случаев терапевтический ответ достигается при дозе от 0,5 мкг до 1,0 мкг в день. См. Раздел 4.5 для получения информации о корректировке дозы в связи с лекарственными взаимодействиями.

Показано, что пульс-терапия с пероральным введением Кальцитриола в начальной дозе 0,1 мкг / кг в неделю в виде двух или трех равных дробных доз в конце диализа эффективна при остеодистрофии, которую невозможно лечить непрерывно. Максимальная общая доза препарата не должна превышать 12 мкг/неделю.

### Постменопаузальный остеопороз

Рекомендуемая доза Кальцитриола составляет 0,25 мкг два раза в день. Уровни кальция и креатинина в крови следует определять через 1, 3 и 6 месяцев, а затем один раз в шесть месяцев.

### Пожилые пациенты

Основываясь на клиническом опыте применения Кальцитриола у пожилых пациентов, дозировка, рекомендованная для молодых пациентов, может быть использована в этой возрастной группе без каких-либо явных побочных эффектов.

### Дети

Безопасность и эффективность капсулированной формы кальцитриола у детей недостаточно изучены, чтобы рекомендовать режим дозирования. Данные о применении кальцитриола в форме капсул у педиатрических пациентов ограничены.

### Указания по применению

Лекарственное средство Кальцитриол в капсулах предназначено только для перорального применения.

### 4.3 Противопоказания

Лекарственный препарат Кальцитриол противопоказан в следующих случаях:

- если у вас была диагностирована повышенная чувствительность к Кальцитриолу (или DRI к препаратам этого класса) и любым вспомогательным препаратам, перечисленным в разделе 6.1
- при любом заболевании, сопровождающемся гиперкальциемией
- если есть признаки метастатического кальциноза
- если есть признаки интоксикации витамином D.

### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при использовании

Применение Кальцитриола тесно связано с развитием гиперкальциемии. Во время лечения Кальцитриолом следует избегать всех других соединений, связанных с витамином D, и их производных, включая запатентованные соединения и продукты, которые могут быть «обогащены» витамином D.

Быстрое увеличение потребления кальция из-за изменений в рационе питания (например, повышенное потребление молочных продуктов) или неконтролируемого приема препаратов кальция может вызвать гиперкальциемию. Пациенты и их родственники должны быть проинформированы о необходимости строгого соблюдения предписанной диеты и обучены распознавать симптомы гиперкальциемии.

Если уровень кальция в крови повышается на 1 мг / 100 мл (250 мкмоль/л) выше нормы (9-11 мг / 100 мл или 2250-2750 мкмоль/л) или уровень креатинина в крови превышает 120 мкмоль/л, прием Кальцитриола следует немедленно прекратить до достижения нормокальциемии (см. Раздел 4.2).

Пациенты, которые обезвожены, например, после операции, подвергаются повышенному риску развития гиперкальциемии. Кальцитриол повышает уровень неорганических фосфатов в крови. Этот эффект желателен у пациентов с гипофосфатемией, однако при почечной недостаточности следует соблюдать меры предосторожности из-за риска ацидотической кальцификации. В таких случаях уровень фосфатов в крови следует поддерживать на нормальном уровне (2-5 мг/100 мл или 0,65-1,62 ммоль/л) путем приема подходящих фосфат-связывающих агентов и соблюдения диеты с низким содержанием фосфатов.

Концентрация кальций-фосфатного продукта (Ca x P) в крови не должна превышать 70 мг<sup>2</sup> / дл<sup>2</sup>.

При применении Кальцитриола у пациентов с устойчивым к витамину D рахитом (наследственная гипосфатемия) следует продолжать

пероральный прием фосфатов. Однако следует учитывать потенциальный стимулирующий эффект Кальцитриола на всасывание фосфатов в кишечнике, поскольку это может изменить потребность в добавках фосфата. Поскольку кальцитриол является наиболее эффективным метаболитом витамина D на рынке, никакие другие препараты витамина D не следует назначать во время лечения Кальцитриолом, чтобы избежать развития гипервитаминоза витамина D.

При переходе с препаратов витамина D длительного действия (например, эргокальциферола (витамин D<sub>2</sub>) или холекальциферола) на кальцитриол может потребоваться несколько месяцев для восстановления исходного уровня эргокальциферола в крови, что увеличивает риск гиперкальциемии (см. Раздел 4.9).

При применении Кальцитриола у пациентов с нормальной функцией почек следует избегать обезвоживания. Следует поддерживать достаточное потребление жидкости.

### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие взаимодействия

Необходимо строго соблюдать рекомендации по питанию, особенно в отношении добавок кальция; следует избегать бесконтрольного приема препаратов, содержащих кальций. Одновременное применение тиазидных диуретиков увеличивает риск развития гиперкальциемии. Если пациенты получают лечение препаратом наперстянки, требуется тщательный подход к дозировке кальцитриола, поскольку гиперкальциемия может вызвать нарушения сердечного ритма (см. Раздел 4.4).

Существует функциональный антагонизм между аналогами витамина D, которые способствуют всасыванию кальция, и кортикостероидами, которые подавляют этот процесс.

Препараты, содержащие магний (например, антациды), могут вызывать гипомagneмию и поэтому не должны применяться у пациентов, находящихся на регулярном гемодиализе во время лечения Кальцитриолом.

Поскольку Кальцитриол также влияет на прохождение фосфатов через кишечник, почки и кости, дозировку фосфат-связывающих препаратов следует корректировать в соответствии с концентрацией фосфатов в крови (норма: 2-5 мг / 100 мл или 0,65-1,62 ммоль/л).

При устойчивом к витамину D рахите (наследственная гипосфатемия) следует продолжать пероральный прием фосфатов. Однако следует учитывать потенциальное стимулирующее действие кальцитриола на всасывание фосфатов в кишечнике, поскольку это может изменить потребность в добавках фосфатов.

### 4.6 Фертильность, беременность и период лактации

#### Беременность

Безопасность применения Кальцитриола во время беременности не установлена.

При пероральном введении витамина D беременным самкам кроликов в дозах, близких к смертельным, у плодов развивается надпочечный стеноз аорты. Нет никаких доказательств того, что витамин D оказывает тератогенное действие на человека при приеме даже в очень высоких дозах. Лекарственный препарат Кальцитриол можно применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода.

#### Грудное вскармливание

Можно предположить, что экзогенный кальцитриол проникает в грудное молоко. В связи с возможностью гиперкальциемии у матери и риском побочных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, грудное вскармливание во время применения Кальцитриола возможно при условии совместного контроля уровня кальция в крови у матери и ребенка.

### 4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и управлять механизмами

Основываясь на фармакодинамическом профиле и побочных эффектах, препарат считается безопасным, и вероятность воздействия на указанные виды деятельности невелика.

### 4.8 Нежелательные реакции

Побочные реакции, перечисленные ниже, отражают опыт экспериментальных исследований, а также пострегистрационное применение Кальцитриола. Наиболее распространенной побочной реакцией была гиперкальциемия.

В таблице 1 перечислены НР по системно-органному классам и категориям частоты, определяемым следующим образом: очень распространенные (>1/10); распространенные (от >1/100 до <1/10); нечастые (от > 1/1000 до <1/100); редкие (от >1/10000 до <1/1000); очень редкие (<1/10000); неизвестно (частота не может быть определена по имеющимся данным). В каждой группе частота побочных эффектов указана в порядке убывания степени тяжести. Поскольку кальцитриол действует подобно витамину D, могут возникнуть побочные явления, аналогичные тем, которые наблюдаются при избытке витамина D, например, гиперкальциемический синдром или гиперкальциемический криз (в зависимости от тяжести и продолжительности гиперкальциемии) (см. Разделы 4.2 и 4.4).

Периодические острые симптомы включают снижение аппетита, головную боль, тошноту, рвоту, боли в животе или верхней части живота и запор.

Фармакокинетические исследования показали, что, из-за короткого биологического периода полураспада кальцитриола, повышенный уровень кальция в крови нормализуется в течение нескольких дней после отмены лечения, т.е. намного быстрее, чем при применении препаратов витамина D.

Хронические эффекты могут включать мышечную слабость, потерю веса, нарушения чувствительности, лихорадку, жажду, полидипсию, полиурию, обезвоживание, апатию, задержку роста и инфекции мочевыводящих путей.

При комбинированной гиперкальциемии и гиперфосфатемии со значениями > 6 мг / 100 мл или > 1,9 ммоль/л может развиваться кальциноз: это состояние выявляется на рентгенограммах.

При наличии предрасположенности могут развиваться реакции повышенной чувствительности, включая сыпь, эритему, зуд и крапивницу.



Таблица 1 Краткое описание НР при использовании Кальцитриола

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы				Гиперчувствительность, крапивница
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкальциемия		Снижение аппетита	Полидизезия, обезвоживание, потеря веса
Нарушения психики				Апатия, психические нарушения
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		Мышечная слабость, нарушение чувствительности, сонливость
Нарушения со стороны сердца				Нарушения сердечного ритма
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, тошнота	Рвота	Запор, боль в верхней части живота, паралитическая непроходимость кишечника
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь		Эритема, зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				Задержка роста
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Инфекция мочевыводящих путей		Поллиурия, ночная полиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения				Кальциноз, лихорадка, жажда
Лабораторные и инструментальные данные			Повышенный уровень креатинина в крови	

**Отклонения от нормальных лабораторных показателей**

У пациентов с нормальной функцией почек хроническая гиперкальциемия может сопровождаться повышением уровня креатинина в крови.

**Пострегистрационное исследование**

За 15 лет применения Кальцитриола в клинической практике по показаниям было зарегистрировано очень мало побочных эффектов, с частотой 0,001% или менее для каждого отдельного случая, включая гиперкальциемию.

**4.9 Передозировка**

Лечение бессимптомной гиперкальциемии (см. Раздел 4.2).

Поскольку кальцитриол является производным витамина D, симптомы передозировки этим лекарственным препаратом аналогичны симптомам передозировки витамина D. При приеме кальция и фосфатов в высоких дозах в сочетании с Кальцитриолом могут возникнуть аналогичные симптомы. Концентрация кальций-фосфатного продукта (Ca x P) в крови не должна превышать 70 мг<sup>2</sup> / дл<sup>2</sup>. Высокий уровень кальция в диализате может способствовать развитию гиперкальциемии.

Острые симптомы интоксикации витамином D: потеря аппетита, головная боль, рвота, запор.

Длительные симптомы: дистрофия (слабость, потеря веса), нарушения чувствительности, возможная лихорадка с жадой, полиурия, обезвоживание, апатия, задержка роста и инфекции мочевыводящих путей. Развивается гиперкальциемия, которая сопровождается метастатическим кальцинозом коркового вещества почек, миокарда, легких и поджелудочной железы.

Для лечения непреднамеренной передозировки могут быть приняты следующие меры: немедленное промывание желудка или вызывание рвоты, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание. Использование медицинского парафинированного масла для стимулирования выведения через кишечник.

Рекомендуется периодически сдавать анализы на содержание кальция в крови. Если повышенный уровень кальция в крови сохраняется, могут быть назначены фосфаты и кортикостероиды, а также могут быть приняты меры для обеспечения адекватного диуреза.

Гиперкальциемия с более высоким уровнем кальция (> 3,2 ммоль / л) может привести к почечной недостаточности, особенно когда уровень фосфатов в крови нормальный или повышен из-за нарушения функции почек.

Если после длительного лечения развивается гиперкальциемия, прием Кальцитриола следует прекратить до нормализации уровня кальция в крови.

Диета с низким содержанием кальция ускорит этот процесс. Затем прием Кальцитриола можно возобновить в более низкой дозе или в той же дозе, но с более низкой частотой приема, чем раньше.

Если пациент находится на периодическом гемодиализе и в диализате также может использоваться низкая концентрация кальция. Однако высокая концентрация кальция в диализате может способствовать развитию гиперкальциемии.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Витамин D и аналоги  
Код АТХ: A11CC04

Кальцитриол - это форма витамина D<sub>3</sub>, которая, как известно, обладает наибольшей активностью в стимулировании прохождения кальция через кишечник. Кальцитриол обычно образуется в почках из своего ближайшего предшественника, 25-гидроксиколекальциферола.

В физиологических количествах кальцитриол способствует всасыванию кальция и фосфата в кишечнике и играет важную роль в регуляции минерализации костей. Нарушение выработки кальцитриола при хронической почечной недостаточности способствует нарушениям в обмене минеральных веществ, наблюдаемым при этом состоянии.

Биологическое действие кальцитриола опосредовано рецептором витамина D, ядерным гормональным рецептором, экспрессируемым на большинстве типов клеток и выполняющим функцию лиганд-активирующего транскрипционного фактора, который связывается с участками ДНК для изменения экспрессии генов-мишеней.

Лекарственный препарат Кальцитриол представляет собой синтетический кальцитриол. Пероральный прием Кальцитриола при хронической почечной недостаточности компенсирует нарушенную выработку эндогенного кальцитриола, которая снижается при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Как следствие, всасывание кальция и фосфатов в кишечнике улучшается, что приводит к уменьшению тяжести гипокальциемии и облегчению признаков и симптомов остеопороза.

При диагностированном постменопаузальном остеопорозе Кальцитриол улучшает всасывание кальция, повышает уровень циркулирующего кальцитриола в крови и снижает частоту переломов позвоночника.

Кальцитриол обладает более быстрым началом действия и временем нейтрализации, чем другие соединения, связанные с витамином D, что позволяет корректировать дозу за более короткое время и с большей точностью. Это также облегчает управление последствиями непреднамеренной передозировки.

**5.2 Фармакокинетические свойства**

**Абсорбция**

Кальцитриол быстро всасывается в кишечнике. У здоровых испытуемых пиковые концентрации кальцитриола в крови после перорального приема в однократной дозе 0,25-1 мг достигались в течение 2-6 часов.

**Распределение**

При физиологических концентрациях в крови кальцитриол преимущественно связывается с определенными белками, связывающими витамин D, и, в меньшей степени, с липопротеинами и альбумином. При более высоких концентрациях кальцитриола, по-видимому, происходит насыщение белка, связывающего витамин D, что приводит к усилению связывания с липопротеинами и альбумином.

**Биотрансформация**

Кальцитриол подвергается гидроксигированию и окислению в почках и печени с участием специфического фермента цитохрома P450: CYP24A1.

Было идентифицировано несколько метаболитов с различной степенью активности витамина D.

**Выведение**

Период полувыведения кальцитриола из плазмы составляет 5-8 часов. Однако фармакологическое действие кальцитриола после введения однократной дозы длится не менее 4 дней. Кинетика выведения и всасывания кальцитриола остается линейной в очень широком диапазоне доз вплоть до однократной пероральной дозы 165 мг. Кальцитриол выводится с желчью и может подвергаться печеночно-кишечной рециркуляции.

**5.3 Клинические данные по безопасности**

Исследования подострой токсичности на крысах и собаках показали, что, при пероральном введении кальцитриола в дозе 20 нг/кг в день (в два раза превышающей стандартную дозу для человека) в течение 6 месяцев, побочных эффектов не наблюдалось или они были незначительными. Лечение в дозе 80 нг / кг / сут (в 8 раз превышающей стандартную дозу для человека) в течение 6 месяцев приводило к умеренным побочным эффектам, и наблюдаемые изменения, по-видимому, были в основном обусловлены хронической гиперкальциемией.

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах было показано, что пероральное введение до 300 нг / кг в день (в 30 раз превышающее стандартную дозу для человека) не оказывает неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию. У кроликов, при пероральном введении самкам в токсической дозе 300 нг/кг/сут, в двух пометах наблюдались многочисленные аномалии плодов, при дозе 80 нг/кг/сут в одном помете, чего не наблюдалось при дозе 20 нг/кг/сут (что в два раза превышает стандартную дозу для человека). Хотя нет статистически значимой разницы между группой лечения и контрольной группой в количестве пометов или аномальных плодов, нельзя исключать возможность того, что эти аномалии могут быть вызваны приемом кальцитриола.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1 Несовместимость** Отсутствует.

**6.2 Срок годности при хранении**

2 года. Условия отпуска: без рецепта врача.

**6.3 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги. Хранить блистеры в картонной коробке.

**6.4 Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 капсул в блистере из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещаются в картонную упаковку.

Mfg. Lic. No.: G-318

Manufactured in India by:

ASU SOFT CAPS PVT. LTD.

Plot, Baroda-Holol Highway,

Dist. Baroda - 391 510, Gujarat,

www.asuoftcaps.com

• Stock: 100% Cash Delivery •

ISO 9001:2015 / ISO 22000:2018

Barcode Country

1312701-01-01