



ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата РОКАЛЬТРОЛ (ROCALTROL)

Регистрационный номер П № 014565/01-2003 от 05.03.2003

Торговое название препарата
РОКАЛЬТРОЛ (ROCALTROL)

Международное непатентованное название
Кальцитриол (Calcitriol)

Химическое рациональное название:
1- α ,25-дигидроксихолекальциферол

Лекарственная форма
капсулы

Состав и формы выпуска

Одна капсула содержит:

Кальцитриола 0.25 мкг, 0.5 мкг

Наполнители бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксанизол, фракционированное кокосовое масло.

Описание

Мягкие желатиновые непрозрачные капсулы овальной формы

0.25 мкг: коричневатого-красного/белого цвета

0.5 мкг: коричневатого-красного/коричневатого-красного цвета

Фармакотерапевтическая группа

Витамин, регулятор кальциевого – фосфорного обмена [A11CC04]

Фармакологическое действие

Кальцитриол - один из самых важных активных метаболитов витамина D₃. Кальцитриол способствует всасыванию кальция в кишечнике и регулирует минерализацию костей. Фармакологический эффект разовой дозы кальцитриола длится 3-5 дней.

Ключевая роль кальцитриола в регуляции кальциевого обмена, состоящая в стимуляции активности остеобластов скелета, представляет собой надежную фармакологическую основу для его терапевтического действия при остеопорозе.



У лиц с выраженной почечной недостаточностью синтез эндогенного кальцитриола снижается или может даже прекращаться совсем. Недостаточность кальцитриола играет основную роль в возникновении почечной остеодинтрофии.

У больных с почечной остеодинтрофией Рокальтрол (синтетический кальцитриол) нормализует сниженное всасывание кальция в кишечнике, устраняет гипокальциемию, повышенные уровни щелочной фосфатазы и паратгормона в сыворотке. Он уменьшает боли в костях и мышцах, а также устраняет гистологические изменения, происходящие при фиброзном остеоите и других нарушениях минерализации.

У больных с послеоперационным и идиопатическим гипопаратиреозом и псевдогипопаратиреозом Рокальтрол уменьшает гипокальциемию и ее клинические проявления.

У больных с витамин-D-зависимым рахитом концентрация кальцитриола в сыворотке низкая или полностью отсутствует. Учитывая недостаточный эндогенный синтез кальцитриола в почках, прием Рокальтрола может рассматриваться у таких больных как заместительная терапия.

У больных с витамин-D-резистентным рахитом и гипофосфатемией с низким уровнем кальцитриола в плазме лечение Рокальтролом уменьшает канальцевое выведение фосфатов и в сочетании с приемом препаратов фосфора нормализует развитие костей.

Лечение Рокальтролом помогает также при других формах рахита, например, вызванных неонатальным гепатитом, атрезией желчных путей, цистинозом, а также алиментарной недостаточностью кальция и витамина D.

Фармакокинетика

Всасывание

Кальцитриол быстро всасывается в кишечнике. После однократного перорального приема 0.25-1.0 мкг Рокальтрола максимальная концентрация в сыворотке достигается через 3-6 часов. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 суток и зависят от величины дозы.

Распределение

После однократного перорального приема 0.5 мкг Рокальтрола среднее значение концентрации кальцитриола в сыворотке поднималось от исходной величины 40.0 ± 4.4 пкг/мл до 60.0 ± 4.4 пкг/мл через 2 часа, а затем падало до 53.0 ± 6.9 через 4 часа, до 50.0 ± 7.0 через 8 часов, до 44 ± 4.6 через 12 часов и 41.5 ± 5.1 пкг/мл через 24 часа.

В крови кальцитриол и другие метаболиты витамина D связываются со специфическими плазменными белками.

Можно предполагать, что экзогенный кальцитриол проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм

Было идентифицировано несколько метаболитов кальцитриола, каждый из которых обладает различными свойствами витамина D: $1\alpha,25$ -дигидрокси-24-оксохолекальциферол, $1\alpha,23,25$ -тригидрокси-24-оксохолекальциферол, $1\alpha,24R,25$ -тригидроксихолекальциферол, $1\alpha,25R$ -дигидроксихолекальциферол-26,23S-лактон, $1\alpha,25S,26$ -три-гидроксихолекальциферол, $1\alpha,25$ -



дигидрокси-23-оксохолекальциферол, 1 α ,25R,26-тригидрокси-23-оксохолекальциферол и 1 α -гидрокси-23-карбокси-24,25,26,27-тетранорхолекальциферол.

Выведение

Период полувыведения кальцитриола из сыворотки составляет 9-10 часов. Однако фармакологическое действие однократной дозы кальцитриола длится не менее 7 суток. Кальцитриол выводится с желчью и подвергается энтерогепатической циркуляции. После внутривенного введения меченого кальцитриола здоровым добровольцам в пределах 24 часов около 27% радиоактивности обнаруживается в кале и около 7% - в моче. После перорального приема 1 мкг меченого кальцитриола здоровыми добровольцами около 10% общей радиоактивности обнаруживается в моче в течение 24 часов. На 6-й день после внутривенного введения меченого кальцитриола в моче обнаруживается 16%, а в кале - 49% суммарной радиоактивности.

Фармакокинетика в особых случаях

У больных с нефротическим синдромом или у больных, находящихся на гемодиализе, уровни кальцитриола в сыворотке снижены, а достижение максимальной концентрации несколько замедлено.

Показания

Подтвержденный постменопаузальный остеопороз; почечная остеодистрофия у больных с хронической почечной недостаточностью, особенно у находящихся на гемодиализе; вторичный гиперпаратиреоз у больных с умеренной и выраженной степенью хронической почечной недостаточности (пре-диализ); послеоперационный гипопаратиреоз; идиопатический гипопаратиреоз; псевдогипопаратиреоз; витамин-D-зависимый рахит; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит (фосфат-диабет).

Противопоказания

Все заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией; повышенная чувствительность к препарату (или к лекарственным средствам того же класса) или его наполнителям.

С осторожностью – атеросклероз, туберкулез легких, сердечная недостаточность, фосфатный нефролитиаз, саркоидоз и другие гранулематозы, пожилой возраст (может способствовать развитию атеросклероза). Период лактации.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Внутрь. Начальная суточная доза составляет 0.25 мкг. Оптимальную суточную дозу Рокальтрола нужно тщательно подбирать для каждого больного в зависимости от содержания кальция в сыворотке. Лечение Рокальтролом всегда нужно начинать с как можно меньшей дозы и повышать ее только при тщательном контроле за уровнем кальция в сыворотке.

Необходимым условием для оптимальной эффективности терапии Рокальтролом является достаточное, но не избыточное поступление кальция с пищей с начала лечения (для взрослых - около 800



мг в сутки). В некоторых случаях больному может потребоваться прием препаратов кальция. Благодаря улучшению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте, некоторым больным, получающим Рокальтрол, может быть достаточным и пониженное потребление кальция. Больным с тенденцией к гиперкальциемии следует назначать препараты лишь в малых дозах или вообще отменить их.

Общее суточное потребление кальция (с пищей и, если это имеет место, с медикаментами) должно составлять, в среднем, примерно 800 мг и не превышать 1000 мг.

На этапе стабилизации терапии Рокальтролом концентрацию кальция в сыворотке следует определять не реже двух раз в неделю. После подбора оптимальной дозы Рокальтрола сывороточные уровни кальция нужно проверять ежемесячно (или согласно рекомендациям по отдельным показаниям, см. далее). Кровь для определения кальция следует брать без применения жгута.

Как только уровень кальция сыворотки на 1 мг/100 мл (250 мкмоль/л) превысит норму (9-11 мг/100 мл или 2250-2750 мкмоль/л) или креатинин сыворотки превысит 120 мкмоль/л, прием Рокальтрола следует немедленно прекратить до нормализации уровня кальция в крови.

При гиперкальциемии уровни кальция и фосфатов в сыворотке нужно определять ежедневно. После их нормализации лечение Рокальтролом можно продолжить, уменьшив прежнюю дозу на 0.25 мкг. Следует оценить суточное потребление кальция с пищей и, при необходимости, внести коррективы в диету.

Дозирование в особых случаях у взрослых

Постменопаузальный остеопороз: 0.25 мкг 2 раза в сутки. Содержание кальция и креатинина следует определять через 4 недели, 3 и 6 месяцев после начала лечения, а затем - каждые 6 месяцев.

Почечная остеодистрофия (больные на диализе): начальная суточная доза - 0.25 мкг. Больным с нормальным или только слегка пониженным уровнем сывороточного кальция достаточно дозы 0.25 мкг через день. Если биохимические показатели и клиническая картина не улучшаются, суточную дозу следует увеличивать на 0.25 мкг с интервалами в 2-4 недели. В течение этого периода следует определять сывороточный кальций не реже двух раз в неделю. У большинства больных терапевтический эффект наступает на суточной дозе 0.5-1.0 мкг.

Гипопаратиреоз и рахит: начальная доза - 0.25 мкг в сутки утром. Если улучшения биохимических показателей и клинической картины не наблюдается, дозу можно увеличивать с интервалами в 2-4 недели. В течение этого периода следует определять сывороточный кальций не реже двух раз в неделю. У больных с гипопаратиреозом иногда могут наблюдаться нарушения всасывания, в том числе и кальция, что может потребовать увеличения дозы Рокальтрола.

Если Рокальтрол назначают беременной женщине с гипопаратиреозом, то во второй половине беременности может потребоваться увеличение дозы препарата, а после родов и во время лактации - ее уменьшение.

Дозирование у больных старческого возраста

Больным старческого возраста коррекции дозы не требуется. Необходимо придерживаться общих рекомендаций по контролю за уровнем кальция и креатинина в сыворотке.

Дозирование у грудных детей и детей младшего возраста

Как и у взрослых, оптимальная суточная доза для детей должна определяться на основании уровня сывороточного кальция. В течение первых двух лет жизни рекомендуется назначать суточную дозу от 0.01 до 0.1 мг/кг массы тела.



Интермиттирующая (пульс-) терапия

Интермиттирующая (пульсовая, прерывистая) терапия (прием Рокальтрола 2-3 раза в неделю) эффективна даже у больных, рефрактерных к непрерывной терапии.

Побочные действия

Поскольку Рокальтрол обладает активностью витамина D, его побочные действия аналогичны тем, которые возникают при передозировке витамина D, т. е. синдрому гиперкальциемии или интоксикации кальцием (в зависимости от тяжести и продолжительности гиперкальциемии). Острые симптомы могут включать анорексию, головную боль, рвоту, гастралгии, кишечную колику, повышение активности «печеночных» трансаминаз и запоры. Из-за короткого биологического периода полужизни кальцитриола уровень кальция в сыворотке нормализуется через несколько дней после отмены Рокальтрола, то есть намного быстрее, чем при лечении препаратами витамина D₃.

При длительном приеме могут возникать дистрофия, расстройства чувствительности, лихорадка, жажда, полиурия и обезвоживание, апатия, задержка роста и инфекции мочевыводящих путей.

Частота каждой из побочных реакций, описанных при клиническом применении Рокальтрола по всем показаниям за 15 лет, очень низка (включая гиперкальциемию) и не превышает 0.001%.

При одновременной гиперкальциемии и гиперфосфатемии может возникать кальцификация мягких тканей, которая обнаруживается рентгенологически.

У больных с нормальной функцией почек хроническая гиперкальциемия может привести к повышению креатинина сыворотки.

У чувствительных лиц могут развиваться реакции гиперчувствительности (зуд, сыпь, крапивница, и очень редко эритематозные поражения кожи).

Передозировка

Лечение бессимптомной гиперкальциемии см. в разделе “Способ применения”.

Поскольку Рокальтрол является производным витамина D, для него характерны такие же симптомы передозировки. Прием больших доз кальция и фосфатов одновременно с Рокальтролом может вызвать похожие симптомы. Развитию гиперкальциемии может способствовать высокое содержание кальция в диализате.

Симптомы острого отравления витамином D: анорексия, головная боль, рвота, запоры.

Симптомы хронического отравления: дистрофия (слабость, потеря веса), расстройства чувствительности, возможна лихорадка с жаждой, полиурией, обезвоживанием, апатия, задержка роста и инфекции мочевых путей. Последствиями гиперкальциемии являются очаговое обызвествление коркового слоя почек, миокарда, легких и поджелудочной железы.

Лечение случайной передозировки: немедленное промывание желудка или дача рвотного средства для предупреждения дальнейшего всасывания. Для выведения препарата с калом в качестве слабительного применяют вазелиновое масло. Рекомендуется повторно определять уровень кальция в сыворотке. Если повышенный уровень сывороточного кальция сохраняется, можно назначить фосфаты и кортикостероиды, а также принять меры для обеспечения достаточного диуреза.



Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Поскольку кальцитриол - один из самых важных активных метаболитов витамина D₃, во избежание возможных аддитивных эффектов и гиперкальциемии на время лечения Рокальтролом следует прекратить прием лекарственных доз витамина D и его производных.

Больным нужно строго соблюдать диетические рекомендации, особенно касающиеся потребления кальция, а также избегать неконтролируемого дополнительного приема препаратов, содержащих кальций.

Одновременное лечение тиазидными диуретиками увеличивает риск гиперкальциемии. Больным, получающим препараты наперстянки, дозу кальцитриола нужно подбирать очень осторожно, поскольку гиперкальциемия у них может провоцировать аритмии.

Существует функциональный антагонизм между аналогами витамина D, которые усиливают всасывание кальция, и кортикостероидами, которые его подавляют.

Препараты, содержащие магний (например, антациды), могут вызывать гипермагниемия и поэтому не должны назначаться больным на хроническом гемодиализе, во время лечения Рокальтролом.

Поскольку Рокальтрол влияет на транспорт фосфатов в кишечнике, почках и костях, доза препаратов, связывающих фосфаты, должна быть скорректирована в зависимости от уровня фосфатов в сыворотке (в норме - 2-5 мг/100 мл, или 0.65-1.62 ммоль/л).

Применение таких индукторов ферментов, как фенитоин или фенобарбитал, может усилить метаболизм и тем самым снизить концентрацию кальцитриола в сыворотке, поэтому при одновременном применении этих препаратов могут потребоваться более высокие дозы кальцитриола.

Холестирамин может уменьшать кишечное всасывание жирорастворимых витаминов и, в том числе, кальцитриола.

Особые указания

Существует тесная связь между лечением кальцитриолом и возникновением гиперкальциемии. Гиперкальциемия может развиваться при увеличении поступления кальция в организм при изменении питания (например, повышенном потреблении молочных продуктов) или бесконтрольном приеме препаратов кальция. Больных и членов их семей следует информировать об обязательности строгого соблюдения предписанной диеты; их следует также обучить распознавать симптомы гиперкальциемии.

Особенно большому риску развития гиперкальциемии подвергаются больные, длительно находящиеся на постельном режиме, например, перенесшие операцию.

Кальцитриол увеличивает содержание неорганических фосфатов в сыворотке. Этот эффект, будучи желательным у больных с гипофосфатемией, требует осторожности по отношению к больным с почечной недостаточностью из-за опасности эктопической кальцификации. В таких случаях следует поддерживать содержание фосфатов в плазме на нормальном уровне (2-5 мг/100 мл, или 0.65-1.62 ммоль/л) путем перорального приема препаратов, связывающих фосфаты, и низкофосфатной диеты.

Больным с витамин-D-резистентным рахитом (семейной гипофосфатемией), получающим Рокальтрол, нужно продолжать пероральный прием фосфатов. Следует, однако, помнить о стимуляции кишечного всасывания фосфатов под действием Рокальтрола, поскольку этот эффект может изменить потребность в дополнительном назначении фосфатов. Необходимо регулярно определять содержание кальция, фосфора, магния и щелочной фосфатазы в сыворотке, а также кальция и фосфатов в суточной



моче. В ходе стабилизирующей (начальной) фазы лечения Рокальтролом контролировать содержание кальция в сыворотке крови следует не реже двух раз в неделю.

Поскольку кальцитриол - самый эффективный метаболит витамина D из всех существующих, во время лечения Рокальтролом не следует назначать другие препараты витамина D во избежание развития гипервитаминоза D.

Если больной переводится с эргокальциферола (витамин D₂) на кальцитриол, нормализация содержания эргокальциферола в крови может занять несколько месяцев (см. "Передозировка").

Больным с нормальной функцией почек, принимающим Рокальтрол, нужно избегать обезвоживания, следя за достаточным поступлением жидкости.

Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении препарата детям до 18 лет.

Беременность и лактация

При пероральном назначении сублетальных доз витамина D беременным крольчихам у плодов развивался надклапанный аортальный стеноз. Данных о тератогенности витамина D, даже очень больших его доз, для человека нет. Назначать Рокальтрол беременным женщинам следует только в том случае, если ожидаемая польза от лечения превосходит возможный риск для плода.

По-видимому, экзогенный кальцитриол проникает в грудное молоко. С учетом возможных гиперкальциемии у матери и побочных реакций у грудных детей, женщины, принимающие Рокальтрол, могут продолжать кормление грудью только при условии мониторинга концентрации кальция в сыворотке у матери и ребенка.

Влияние на способность к вождению транспорта и работу с машинами и механизмами

С учетом известного профиля фармакодинамики и описанных побочных действий считается, что препарат не влияет или вряд ли повлияет на подобные виды деятельности.

Форма выпуска

Капсулы по 0.25 мкг и по 0.5 мкг во флаконах и блистерах по 30 и 100 шт.

Срок годности

3 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке (EXP). Раствор остается стабильным в течение 6 недель после открытия флакона.

Условия хранения

Список Б.

Флаконы



Хранить при температуре до 30°C в защищенном от света месте.

Блистеры

Хранить при температуре до 25°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.