

## **ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

**РОКАЛЬТРОЛ®**

### **Регистрационный номер**

П N014565/01

### **Торговое название препарата**

РОКАЛЬТРОЛ® (ROCALTROL®)

### **Международное непатентованное название**

Кальцитриол (Calcitriol)

### **Химическое название**

(5Z,7E)-9,10-секохолеста-5,7,10(19)-триен-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-триол

### **Лекарственная форма**

Капсулы

### **Состав**

Одна капсула содержит:

кальцитриол – 0.25 мкг или 0.5 мкг;

*вспомогательные вещества:* бутилгидроксианизол – 16.0 мкг, бутилгидрокситолуол – 16.0 мкг, триглицериды среднецепочечные до 160.0 мг;

*оболочка капсул:* желатин – 71.08 мг, глицерол (глицерин) 85% – 16.83 мг, Карион 83 (содержит 2-4% маннитола, 27-35% сорбитола, 61-71% гидрогенизированного гидролизованного крахмала) – 11.56 мг, титана диоксид (E171) – 0.33 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.04 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.06 мг.

### **Описание**

*Капсулы 0.25 мкг:* мягкие желатиновые капсулы овальной формы, непрозрачные; одна половина капсулы от коричнево-оранжевого до красно-оранжевого цвета, другая половина капсу-

лы от белого до серо-желтого или серо-оранжевого цвета; длина 9.1-10.2 мм; диаметр 6.3-7.3 мм.

Содержимое капсул: прозрачная маслянистая жидкость от бесцветного до слегка желтоватого, слегка коричневатого или слегка коричнево-желтоватого цвета.

*Капсулы 0.5 мг:* мягкие желатиновые капсулы овальной формы, непрозрачные; от коричнево-оранжевого до красно-оранжевого цвета; длина 9.1-10.2 мм; диаметр 6.3-7.3 мм.

Содержимое капсул: прозрачная маслянистая жидкость от бесцветного до слегка желтоватого, слегка коричневатого или слегка коричнево-желтоватого цвета.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Витамин, регулятор кальциево-фосфорного обмена.

Код АТХ [A11CC04]

### **Фармакологическое действие**

Кальцитриол - один из самых важных активных метаболитов витамина D<sub>3</sub>. 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 остеодистрофии.

У больных с почечной остеодистрофией Рокальтрол<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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  $40.0 \pm 4.4$  пкг/мл до  $60.0 \pm 4.4$  пкг/мл через 2 часа, а затем снижалось до  $53.0 \pm 6.9$  через 4 часа, до  $50.0 \pm 7.0$  через 8 часов, до  $44 \pm 4.6$  через 12 часов и  $41.5 \pm 5.1$  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-оксоколекальциферол,  $1\alpha,23,25$ -тригидрокси-24-оксоколекальциферол,  $1\alpha,24R,25$ -тригидрокси-24-оксоколекальциферол,  $1\alpha,25R$ -дигидрокси-24-оксоколекальциферол-26,23S-лактон,  $1\alpha,25S,26$ -тригидрокси-24-оксоколекальциферол,  $1\alpha,25$ -дигидрокси-23-оксоколекальциферол,  $1\alpha,25R,26$ -тригидрокси-23-оксоколекальциферол и  $1\alpha$ -гидрокси-23-карбокси-24,25,26,27-тетранорколекальциферол.

### *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 кишечно-печеночной рециркуляции. 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 любому другому компоненту препарата; гипервитаминоз D, детский возраст до 3-х лет.

#### **С осторожностью**

Атеросклероз, туберкулез легких, сердечная недостаточность, фосфатный нефролитиаз, саркоидоз и другие гранулематозы, пожилой возраст (может способствовать развитию атеросклероза).

### ***Беременность и период кормления грудью***

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 по абсолютным показаниям, если ожидаемый эффект для матери превышает возможный риск для плода.

По-видимому, экзогенный кальцитриол проникает в грудное молоко. С учетом возможной гиперкальциемии у матери и побочных реакций у грудных детей, не рекомендуется прием препарата в период грудного вскармливания.

### **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 лекарственными средствами) 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 остео дистрофия (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.

У больных, рефрактерных к непрерывной терапии, эффективна пульсовая (прерывистая) терапия Рокальтролом® в начальной дозе 0.1 мкг/кг 2-3 раза в неделю на ночь. Максимальная суммарная доза Рокальтрола® не должна превышать 12 мкг в неделю.

Вторичный гиперпаратиреоз (пре-диализ): у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-55 мл/мин) начальная суточная доза составляет 0.25 мкг в сутки для взрослых и детей старше 3 лет (скорректированная на площадь поверхности  $1.73 \text{ м}^2$ ). Суточная доза может быть увеличена до 0.5 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. При гиперкальциемии прием Рокальтрола® должен быть немедленно прекращен до нормализации уровня кальция в крови. Следует снизить потребление кальция с пищей.

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 в период кормления грудью - 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.

### **Побочное действие**

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 или боли в животе 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 D<sub>3</sub>.

При длительном приеме могут возникать дистрофия, расстройства чувствительности, лихорадка, жажда, полиурия, 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  $>6$  мг/100 мл или  $>1.9$  ммоль/л 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. раздел «Способ применения и дозы»).*

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. Показатель произведения концентрации кальция

и фосфора в сыворотке (СахР) не должен превышать  $70 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$ . 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 прием препаратов, вызывающих рвоту, 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.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Поскольку кальцитриол - один из самых важных активных метаболитов витамина D<sub>3</sub>, во избежание возможных аддитивных эффектов и гиперкальциемии на время лечения Рокальтролом<sup>®</sup> 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 гипермагниемиию и поэтому не должны назначаться больным на хроническом гемодиализе во время лечения Рокальтролом<sup>®</sup>.

Поскольку Рокальтрол<sup>®</sup> 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.

Колестирамин 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 о необходимости 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.

Показатель произведения концентрации кальция и фосфора в сыворотке (СахР) не должен превышать  $70 \text{ мг}^2 / \text{дл}^2$ .

Больным с витамин-D-резистентным рахитом (семейной гипофосфатемией), получающим Рокальтрол<sup>®</sup>, нужно продолжать пероральный прием фосфатов. Следует, однако, помнить о стимуляции кишечного всасывания фосфатов под действием Рокальтрола<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> контролировать содержание кальция в сыворотке крови следует не реже двух раз в неделю.

Поскольку кальцитриол - самый фармакологически активный метаболит витамина D из всех существующих, во время лечения Рокальтролом<sup>®</sup> не следует назначать другие препараты витамина D во избежание развития гипервитаминоза D.

Если больной переводится с эргокальциферола (витамин D<sub>2</sub>) на кальцитриол, нормализация содержания эргокальциферола в крови может занять несколько месяцев (см. раздел «Передозировка»).

Больным с нормальной функцией почек, принимающим Рокальтрол<sup>®</sup>, нужно избегать обезвоживания, следя за достаточным поступлением жидкости.

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

#### ***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 и упаковка**

##### Капсулы 0.25 мкг или 0.5 мкг

По 10 капсул в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Список Б.

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

Без рецепта.

#### **Производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ и Ко.КГ, Германия

*Юридический адрес производителя:*

Р.П. Шерер ГмбХ и Ко.КГ, Гаммельсбахерштрассе 2, 69412 Эбербах/Баден, Германия

R.P. Scherer GmbH & Co.KG, Gammelsbacherstrasse 2, 69412 Eberbach/Baden, Germany

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:*

107031, Трубная площадь, д. 2

тел. +7 (495) 229 29 99, факс +7 (495) 229 79 99