# ИНСТРУКЦИЯ
## по медицинскому применению препарата

## Остеотриол®

26.02

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Остеотриол®

**Международное непатентованное название:** кальцитриол.

**Лекарственная форма:** капсулы.

**Состав**

1 капсула содержит: *активное вещество* кальцитриол 0,25 или 0,5 мкг;
*вспомогательные вещества*: бутилгидроксианизол (БГА), бутилгидрокситолуол (БГТ), глицерил каприлокапрат.
*Состав оболочки капсулы:* желатин, глицерол 85%, сорбитол 70%, титана диоксид (Е171), краситель хинолиновый желтый (Е104), краситель синий патентованный 85% (Е131, только в капсулах 0,5 мкг).
*Состав чернил:* шеллак 54%, краситель железа оксид черный (Е172) 46%).

**Описание:**

*Капсулы 0,25 мкг*: желтые овальные непрозрачные мягкие желатиновые капсулы с надписью чернилами «0.25», содержащие прозрачный маслянистый светло-желтый раствор.

*Капсулы 0,5 мкг:* зеленые продолговатые непрозрачные мягкие желатиновые капсулы с надписью чернилами «0.5», содержащие прозрачный маслянистый светло-желтый раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** витамин, регулятор кальциево-фосфорного обмена.
**Код АТХ:** A11CC04.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**Фармакодинамика**

Кальцитриол - 1.25α(OH)2D3 - синтетический препарат, идентичный активному метаболиту природного витамина $D_3$, обладающий всеми биологическими свойствами природного витамина $D_3$ и наибольшей биологической активностью из всех известных метаболитов витамина D. По биологической активности значительно превосходит природный витамин $D_3$. В норме образуется в почках из непосредственного предшественника 25-гидроксиколекальциферола. В физиологических концентрациях усиливает всасывание кальция и фосфата в кишечнике и играет важную роль в регуляции минерализации костей. Недостаточное образование кальцитриола при хронической почечной недостаточности приводит к нарушению минерального обмена при данной патологии. При пероральном применении у пациентов с хронической почечной недостаточностью кальцитриол компенсирует его сниженное эндогенное образование, происходящее при уменьшении скорости гломерулярной фильтрации ниже 30 мл/мин. В результате улучшается всасывание кальция и фосфата, уменьшается гипокальциемия.
Кальцитриол также участвует в росте и дифференцировке клеток кости, функционировании поперечно-полосатых мышц. Механизм действия кальцитриола связан с взаимодействием со специфическими рецепторами, локализованными в клеточном ядре (геномный механизм), а также на плазматической мембране клеток-мишеней (негеномный механизм). Действие препарата сопровождается нормализацией всасывания кальция в кишечнике, повышением его реабсорбции в почках и концентрации в плазме крови, подавлением секреции паратиреоидного гормона. При его применении уменьшаются боли в костях и мышцах, улучшается минерализация костной ткани.

У пациентов с постменопаузальным остеопорозом кальцитриол увеличивает всасывание кальция в кишечнике, концентрация кальцитриола в крови возрастает, частота переломов позвоночника снижается.
Действие кальцитриола развивается быстрее, чем у других метаболитов витамина D, и может также быстро прекратиться. Поэтому коррекцию дозы можно провести раньше и более точно, что является преимуществом препарата. При случайной передозировке симптомы передозировки также проходят быстрее.

**Фармакокинетика**
После приема внутрь быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 4-6 часов. В крови связывается со специфическими плазменными белками. Проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко. Биотрансформация протекает с образованием ряда активных метаболитов. Период полувыведения составляет 3-6 ч, однако из-за высокой липофильности препарат и его метаболиты могут частично накапливаться в жировой ткани, в связи с чем фармакологическое действие может сохранятся до 3-5 сут. После приема внутрь 1 мкг радиоактивномеченного кальцитриола здоровыми добровольцами примерно 10% общей радиоактивности обнаруживается в моче через 24 часа.
Выводится с желчью и частично подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. У пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация в сыворотке крови снижена, а для достижения максимальной концентрации требуется более длительный период времени.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Почечная остеодистрофия при хронической почечной недостаточности (особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе).
- Постменопаузальный остеопороз.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Заболевания, сопровождающиеся гиперкальцемией.
- Гипервитаминоз D.
- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, а также к другим препаратам витамина D.
- Детский возраст до 18 лет.

*С осторожностью:*
Атеросклероз, туберкулез легких (активная форма), хроническая сердечная недостаточность, гиперфосфатемия, фосфатный нефроуролитиаз, саркоидоз и другие гранулематозы, пожилой возраст (может способствовать развитию атеросклероза).

***Применение в период беременности и лактации***
Безопасность кальцитриола у беременных не установлена. Клинические исследования влияния экзогенного кальцитриола на течение беременности и развитие плода не проводились. В связи с этим кальцитриол следует назначать при беременности только в случае, если возможная польза от применения препарата превосходит возможный риск для плода. Следует учитывать, что кальцитриол проникает в грудное молоко. С учетом возможной гиперкальциемии у матери и развития побочных реакций у грудных детей, не рекомендуется прием препарата в период грудного вскармливания.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, запивая водой.

С целью предупреждения гиперкальциемии дозу подбирают индивидуально, исходя из реакции пациента на препарат. Эффективность лечения обеспечивается определением адекватной ежедневной дозы кальция с учетом изменений в диете (при необходимости) и приема кальцийсодержащих препаратов.

Показано, что пероральная пульс-терапия (прием 2 или 3 раза в неделю) эффективна у пациентов с остеодистрофией, рефрактерной к непрерывной терапии.

***Почечная остеодистрофия***

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,25 мкг/сут. У пациентов с нормальным и немного сниженным уровнем кальция в сыворотке крови препарат обычно применяют в дозе 0,25 мкг/сут через день.

При отсутствии терапевтического эффекта дозу можно увеличивать по 0,25 мкг с интервалом 2-4 нед. Во время применения препарата следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови не реже 2 раз в неделю. В случае превышения уровня кальция в сыворотке крови на 1 мг/100 мл (250 мкмоль/л) по сравнению с принятым нормативом 9-11 мг/100 мл (2250-2750 мкмоль/л), либо повышения уровня креатинина в сыворотке крови свыше 120 мкмоль/л прием Остеотриола должен быть немедленно прекращен до нормализации уровня кальция в сыворотке в пределах допустимого диапазона.

Как правило, дозировка 0,5-1,0 мкг в день обеспечивает необходимый клинический эффект, однако, при одновременном назначении производных барбитуровой кислоты или противосудорожных препаратов может потребоваться увеличение дозы Остеотриола.

***Постменопаузальный остеопороз***

По 0,25 мкг 2 раза в день.

В начальный период лечения остеопороза следует измерять концентрации кальция и креатинина в сыворотке крови через 4 нед, 3 мес и 6 мес. По окончании этого периода необходимо проводить контрольные анализы этих показателей с интервалом в 6 мес.

***Применение у детей***

Дозы у детей не установлены.

***Применение у пожилых пациентов*** Опыт применения кальцитриола у пожилых пациентов свидетельствует о том, что коррекция дозы не требуется. Необходимо придерживаться общих рекомендаций по контролю за уровнем кальция и креатинина в крови.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Основные побочные эффекты препарата, гиперкальциурия и гиперкальциемия, развиваются при превышении дозы. Вероятность возникновения гиперкальциемии выше у пациентов с почечной недостаточностью, гиперпаратиреозом, или постоянно находящихся на гемодиализе. Симптомы гиперкальциемии: тошнота, рвота, запор, анорексия, вялость, головная боль, сонливость и апатия. Более тяжелые симптомы: дегидратация, жажда, никтурия, полиурия, сердечные аритмии, паралитическая кишечная непроходимость и боли в животе. В редких случаях может развиваться метастатическая кальцификация и психозы. Поскольку кальцитриол имеет короткий период полувыведения, то симптомы гиперкальциемии исчезают через 2-7 дней после отмены препарата, т.е. значительно быстрее, чем после отмены других производных витамина D.

У пациентов с нормальной функцией почек хроническая гиперкальциемия может быть связана с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови.

У сенсибилизированных пациентов могут возникать реакции гиперчувствительности.

49467

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

*Симптомы острой передозировки:* анорексия, головная боль, рвота, запор.

*Симптомы хронической передозировки:* дистрофия (слабость, потеря веса), лихорадка, жажда, полиурия, обезвоживание, апатия, инфекции мочевыводящих путей, очаги обызвествления во внутренних органах, гиперкальциемия.

Лечение

*При случайной передозировке:* промывание желудка в течение 6-8 ч с момента острой передозировки или применение рвотного средства для предупреждения дальнейшего всасывания препарата.

При развитии гиперкальциемии терапию Остеотриолом® необходимо прекратить и назначить диету с пониженным содержанием кальция до нормализации концентрации кальция в плазме крови. После этого терапию можно возобновить либо с применением более низкой дозы, либо в использованной ранее дозе, но с большими интервалами приема. В случае острой гиперкальциемии необходимо принятие мер для увеличения диуреза. При увеличении костной резорбции кальцитонин способствует снижению уровня кальция в сыворотке крови.

Если пациент находится на диализе, то можно также снизить концентрацию кальция в диализате.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При одновременном применении Остеотриола® с препаратами наперстянки повышается риск развития аритмии, а с содержащими магний препаратами (например с антацидами) – повышается риск развития гипермагниемии, в связи с чем указанные средства не должны назначаться находящимся на гемодиализе больным, получающим Остеотриол®.

Применение лекарственных средств, являющихся индукторами печеночных ферментов (фенитоин, фенобарбитал и др.) может вызывать усиление метаболизма препарата и снижение концентрации кальцитриола в сыворотке крови, в связи с чем при одновременном применении Остеотриола® и указанных препаратов могут потребоваться более высокие дозы кальцитриола.

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

Применение Остеотриола® вместе с тиазидными диуретиками может повышать риск развития гиперкальциемии.

При применении Остеотриола® из-за риска гиперкальциемии не допускается одновременное назначение других препаратов витамина D и его производных.

Повышает токсичность сердечных гликозидов и повышает риск возникновения аритмии, обусловленные развитием гиперкальциемии.

Несовместим с витамином D и его производными (повышает риск развития гипервитаминоза D).

Тиазидные диуретики, содержащие кальций лекарственные средства увеличивают риск развития гиперкальциемии (требуют мониторинга концентрации кальция в крови).

Индукторы микросомального окисления (в т.ч. фенитоин, фенобарбитал, примидо)способствуют снижению действия кальцитриола.

Токсическое действие ослабляют витамин А, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, пантотеновая кислота, тиамин, рибофлавин, пиридоксин.

Длительная терапия препаратом на фоне одновременного применения антацидов, содержащих алюминий и магний увеличивает его концентрацию в крови и риск возникновения интоксикации (особенно при хронической почечной недостаточности).

Кальцитонин, производные этидроновой и памидроновой кислот, пликамицин, галлия нитрат и глюкокортикостероидные препараты снижают эффект (вследствие противоположного влияния на всасывание кальция в кишечнике).

Колестирамин, колестипол и минеральные масла снижают абсорбцию в желудочно-кишечном тракте жирорастворимых витаминов и требуют повышения их дозировки.

Увеличивает абсорбцию фосфорсодержащих препаратов и риск возникновения гиперфосфатемии.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

*Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!*

В период лечения Остеотриолом® не следует назначать другие препараты витамина D, включая его производные. Не следует также употреблять в значительном количестве пищевые продукты, богатые витамином D (сливочное масло, яйца и др).

Применение Остеотриола® не отменяет требования контроля фосфатов в плазме крови при назначении препаратов, связывающих фосфаты. Поскольку кальцитриол влияет на транспорт фосфатов в кишечнике и костях, может возникнуть необходимость снижения дозы этих препаратов.

Поскольку препарат имеет узкую терапевтическую широту, концентрацию в крови кальция, фосфатов, креатинина, азота мочевины, активность щелочной фосфатазы следует определять сначала один раз в неделю, затем – периодически в течение всего периода приема препарата в терапевтических дозах.

Индекс кальций/креатинин рекомендуется определять каждые 1-3 месяца вплоть до стабилизации состояния пациента. Концентрация кальция не должна превышать 8,8 – 10,3 мг/100 мл. Показатель произведения концентрации кальция на концентрацию фосфатов (Ca x P) не должен превышать 60 мг/дл.

Суточная доза в 5 мг и выше должна назначаться с большой осторожностью (клиническое обследование, а также определение концентрации кальция, фосфатов и активности щелочной фосфатазы в крови должны проводиться 2 раза в неделю).

Каждые 3-6 месяцев следует проводить рентгенологическое исследование.

**Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами**

Не установлено.

## ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 0,25 мкг

По 30 или 100 капсул во флаконы из полипропилена с крышкой из полиэтилена низкой плотности с контролем первого вскрытия; 1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Капсулы 0,5 мкг

По 30 капсул во флаконы из полипропилена с крышкой из полиэтилена низкой плотности с контролем первого вскрытия; 1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

49467

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Р.П. Шерер ГмбХ и Ко. КГ,
Гаммельсбахер Штр. 2, Постфах 12 43, D-69412 Эбербах/Баден, Германия.

**УПАКОВКА И ВЫПУСК:** Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
64 ХаШикма Стр., а/я 353, Кфар-Сава 44102, Израиль.

## АЛЬТЕРНАТИВНОЕ МЕСТО ВТОРИЧНОЙ УПАКОВКИ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
2 ХаМарпех Стр., пром. зона Хар-Хоцвим, а/я 1142, Иерусалим 91010, Израиль.

**ВЛАДЕЛЕЦ РУ:** Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
5 Базель Ст., а/я 3190, Петах-Тиква 49131, Израиль.

**Адрес для приема претензий:** 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.2.
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Директор подразделения
по регистрации лекарственных средств «Галена Фарма» Galena Pharma L.L.C. И.В. Редзюк

« » *2009 г.*

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

49467