МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N001326/02 280421
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксидевит®

Регистрационный номер: P N001326/02

Торговое наименование: Оксидевит®

Международное непатентованное наименование: альфакальцидол

Лекарственная форма: капли для приема внутрь

Состав:

действующее вещество: альфакальцидол – 9,00 мкг;

вспомогательное вещество: глицерилкаприлокапрат (среднецепочечные триглицериды, Миглиол 812) до 1,00 мл.

Описание: прозрачная маслянистая бесцветная или слабо-желтого цвета жидкость без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: Витамин D и его аналоги

Код АТХ: A11CC03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Альфакальцидол (1α-гидроксиколекальциферол) в печени быстро трансформируется в 1,25-дигидроксиколекальциферол (кальцитриол) – активный метаболит витамина D3, действующий как регулятор обмена кальция и фосфора.

Нарушение 1α-гидроксилирования почками снижает продукцию эндогенного 1,25-дигидроксиколекальциферола, что способствует нарушению минерального обмена, выявляемого при некоторых заболеваниях, в том числе при заболеваниях почек, гипопаратиреозе, витамин D-зависимом рахите. Эти нарушения, требующие высоких доз витамина D для их лечения, можно корректировать небольшими дозами альфакальцидола. Отсроченный ответ на терапию и высокие дозы витамина D, необходимые для лечения нарушений минерального обмена, затрудняют корректировку дозы, что может привести к непредсказуемой гиперкальциемии, для устранения которой могут потребоваться недели или месяцы.

Альфакальцидол обладает более быстрым началом фармакологического действия, что позволяет осуществлять более точное титрование дозы. В случае возникновения гиперкальциемии ее можно устранить в течение нескольких дней после прекращения приема альфакальцидола.

Альфакальцидол повышает абсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике и их реабсорбцию в проксимальных канальцах почек, повышает минерализацию костей за счет стимуляции

синтеза остеокальцина в костной ткани, снижает активность щелочной фосфатазы и концентрацию в плазме крови паратиреоидного гормона. Влияние альфакальцидола на реабсорбцию кальция примерно в 2 раза превышает влияние на всасывание фосфатов. Восстанавливает положительный кальциевый баланс при лечении синдрома кальциевой мальабсорбции, снижает интенсивность резорбции костей и частоту развития переломов.

Фармакологическое действие альфакальцидола длится 3-5 дней.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение. Альфакальцидол пассивно и почти полностью всасывается в тонком кишечнике.

Метаболизм и выведение. После всасывания альфакальцидол метаболизируется в печени с образованием активного метаболита 1,25-дигидроксиколекальциферола. Концентрация 1,25-дигидроксиколекальциферола в плазме крови достигает максимума через 8-12 часов после однократной дозы альфакальцидола; период полувыведения альфакальцидола составляет около 4 часов.

Выводится почками и с желчью примерно в одинаковом количестве.

Показания к применению

Альфакальцидол применяется при нарушениях обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксиколекальциферола (кальцитриола) – активного метаболита витамина D3:

- остеопороз (в том числе постменопаузальный, сенильный, стероидный и др.);
- остеодистрофия при хронической почечной недостаточности;
- гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз;
- витамин D-резистентный рахит и остеомаляция.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к альфакальцидолу и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата;
- гиперкальциемия;
- гиперфосфатемия (за исключением гиперфосфатемии при гипопаратиреозе);
- гипермагниемия;
- гипервитаминоз D;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- туберкулез легких (активная форма).

С осторожностью

При нефроуролитиазе, атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, туберкулезе, саркоидозе или других

гранулематозах, органических поражениях сердца, у пациентов с печеночной недостаточностью, у пациентов, получающих тиазидные диуретики или сердечные гликозиды, у пациентов с повышенным риском развития гиперкальциемии, особенно при наличии почечнокаменной болезни, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), гипотиреозе, детский в возраст.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Применение альфакальцидола в период беременности противопоказано.

В исследованиях на животных при введении альфакальцидола в высоких дозах была выявлена репродуктивная токсичность.

Гиперкальциемия у матери в период беременности, связанная с длительной передозировкой витамина D, может вызвать у плода повышение чувствительности к витамину D, подавление функции паращитовидных желез, синдром специфической эльфоподобной внешности, задержку умственного развития, аортальный стеноз.

Период грудного вскармливания. Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутрь независимо от приема пищи, однократно в сутки. Длительность терапии определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии. Дозируют каплями с помощью пробки-капельницы. Одна капля содержит около 0,25 мкг альфакальцидола; в 1 мл препарата около 35 капель.

Дети

Масса тела менее 20 кг: препарат назначают из расчета 0,01-0,05 мкг/кг/сут.

Масса тела 20 кг и более: 1 мкг/сут (кроме случаев почечной остеодистрофии).

Остеодистрофия при хронической почечной недостаточности: у детей доза составляет 0,04-0,08 мкг/кг/сут. Дозу определяют в соответствии с динамикой биохимических показателей с целью предотвращения гиперкальциемии.

Взрослые

Начальная доза – 1 мкг в сутки. Поддерживающие дозы, как правило, назначаются в диапазоне от 0,25 до 1 мкг в сутки.

При рахите и остеомаляции: 1-3 мкг в сутки; при гипопаратиреозе: 1-4 мкг в сутки; при остеодистрофии при хронической почечной недостаточности: 0,5-2 мкг в сутки; при остеопорозе (в том числе постменопаузальном, сенильном, стероидном и др.): 0,5-1 мкг в сутки.

Начинать терапию рекомендуется с минимальных доз альфакальцидола. Определение концентрации кальция и фосфора в плазме крови в начале терапии должно проводиться 1 раз в неделю, когда доза препарата подобрана – каждые 2-4 недели. Доза альфакальцидола может

быть увеличена на 0,25 мкг - 0,5 мкг (1-2 капли) в сутки до стабилизации биохимических показателей. При подтверждении клинического эффекта и/или достижении нормальной концентрации кальция в плазме крови (рентгенологическое и лабораторное обследование), дозу альфакальцидола, как правило, снижают.

Побочное действие

Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции на фоне терапии альфакальцидолом: кожные реакции (кожный зуд, кожная сыпь), гиперкальциемия, гиперфосфатемия, дискомфорт/боли со стороны желудочно-кишечного тракта. В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи почечной недостаточности.

Возможные нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто - ≥1/10; часто - ≥1/100 и <1/10; нечасто - ≥1/1000 и <1/100; редко - ≥1/10000 и <1/1000; очень редко - <1/10000 (включая отдельные сообщения); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гиперкальциемия; *нечасто:* метастатические кальцификации, гиперфосфатемия, высокое содержание кальциево-фосфатных соединений, анорексия; *частота неизвестна:* гипермагниемия, сниженный аппетит, снижение массы тела, дегидратация, прекращение роста, альбуминурия, гиперхолестеринемия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности с такими симптомами, как: лихорадка, озноб, крапивница и отек языка, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, дизестезия, дисгевзия.

Нарушения психики

Частота неизвестна: спутанность сознания.

Нарушения со стороны сердца

Редко: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, рвота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия; *очень редко:* острый панкреатит; *частота неизвестна:* изъязвление языка, изъязвление десен, полидипсия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожный зуд; *очень редко:* многоформная эритема, псориаз; *частота неизвестна:*

сыпь (эритематозная, макулопапулезная, пустулезная), эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: кальциноз конъюнктивы и склеры.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: ринит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: гиперкальциурия, повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови; *частота неизвестна:* почечная недостаточность, нефрокальциноз, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: снижение либидо.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко: кальциноз, астения и повышенная утомляемость; *частота неизвестна:* гипертермия.

Передозировка

Ранние симптомы гипервитаминоза D (обусловленные гиперкальциемией): диарея, запор, тошнота, рвота, сухость во рту, анорексия, металлический привкус во рту, гиперкальциемия, гиперкальциурия, полиурия, полидипсия, поллакиурия/никтурия, головная боль, утомляемость, общая слабость, миалгия, боли в костях.

Поздние симптомы гипервитаминоза D: головокружение, спутанность сознания, сонливость, помутнение мочи (появление в моче гиалиновых цилиндров, протеинурии, лейкоцитурии), нарушение ритма сердца, кожный зуд, повышение артериального давления, гиперемия конъюнктивы, нефролитиаз, снижение массы тела, светобоязнь, панкреатит, гастралгия, редко – психоз (изменение психики и настроения).

Симптомы хронической интоксикации витамином D: кальциноз мягких тканей, кровеносных сосудов и внутренних органов (почек, легких), артериальная гипертензия, почечная и сердечно-сосудистая недостаточность вплоть до летального исхода (эти эффекты наиболее часто возникают при присоединении к гиперкальциемии гиперфосфатемии), нарушение роста у детей.

Лечение

В ранние сроки острой передозировки – промывание желудка, назначение минерального масла (вазелиновое), способствующего уменьшению всасывания и увеличению выведения с каловыми массами. В тяжелых случаях может потребоваться проведение поддерживающих лечебных мероприятий – гидратации с введением инфузионных солевых растворов (форсированного диуреза), в некоторых случаях – назначение глюкокортикостероидов, петлевых диуретиков, бисфосфонатов, кальцитонина и гемодиализа с применением растворов с низким содержанием кальция. Рекомендуется контролировать содержание

электролитов в крови, функцию почек и состояние сердца по данным электрокардиограммы особенно у пациентов, получающих сердечные гликозиды.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индукторы микросомальных ферментов печени (в том числе фенитоин и фенобарбитал) снижают, а ингибиторы – повышают концентрацию альфакальцидола в плазме (возможно изменение его эффективности).

При одновременном применении альфакальцидола с препаратами наперстянки повышается риск развития аритмии.

Всасывание альфакальцидола уменьшается при его совместном применении с колестирамином, колестиполом, минеральным маслом, сукральфатом, антацидами. Для снижения вероятности взаимодействия альфакальцидол следует применять за 1 час до или через 4-6 часов после приема вышеуказанных препаратов.

Кальцитонин, производные этидроновой и памидроновой кислот, пликамицин, галлия нитрат и глюкокортикостероиды снижают эффект альфакальцидола.

Альфакальцидол увеличивает абсорбцию фосфорсодержащих препаратов и риск возникновения гиперфосфатемии.

Одновременное применение альфакальцидола с препаратами кальция, тиазидными диуретиками может вызвать гиперкальциемию за счет повышения абсорбции кальция в кишечнике, увеличения его реабсорбции в почках.

Сочетанная терапия магнийсодержащими антацидами и витамином D может вызвать повышение содержания магния в крови, а алюминийсодержащими антацидами – алюминия в крови, особенно при хронической почечной недостаточности.

Одновременное применение различных аналогов витамина D сопровождается аддитивным действием с развитием гиперкальциемии. Препарат не следует назначать одновременно с другими препаратами витамина D и его производными.

Особые указания

Препарат может способствовать развитию гиперкальциемии, поэтому пациентов следует информировать о клинических симптомах этого состояния (см. раздел «Передозировка»). Во время терапии альфакальцидолом необходимо регулярно контролировать концентрацию кальция, фосфатов, кальциево-фосфатных соединений, активность щелочной фосфатазы и концентрацию паратиреоидного гормона в плазме крови.

Концентрацию кальция следует определять 1 раз в неделю или в 4 недели в зависимости от клинической ситуации. Более частое определение концентрации кальция в плазме крови требуется в начале лечения, особенно при состояниях без значительного поражения костей, например, гипопаратиреозе, и, если концентрация кальция в плазме уже повышена, а также на более поздних этапах лечения при наличии признаков восстановления структуры костной

ткани. Риск развития гиперкальциемии определяется такими факторами, как: степень деминерализации кости, функциональная способность почек и доза альфакальцидола. Появление гиперкальциемии может быть обусловлено тем, что доза препарата не снижается своевременно и адекватно при наличии биохимических признаков восстановления структуры костной ткани (нормализация активности щелочной фосфатазы в крови). Следует не допускать длительной гиперкальциемии, особенно при хронической почечной недостаточности, проводить регулярный контроль концентрации в плазме крови кальция, паратиреоидного гормона, активности щелочной фосфатазы, содержания кальция в моче, рентгенологические и биохимические данные.

При развитии гиперкальциемии или стойком повышении содержания кальциево-фосфатных соединений, выходящего за пределы клинической нормы, прием препарата следует прекратить до достижения нормальных значений концентрации кальция в плазме крови (приблизительно около 1 недели), затем терапию продолжают в дозе, составляющей половину от предыдущей дозы препарата.

Эффективность альфакальцидола в целом сохраняется у пациентов со сниженной функцией печени. При печеночной недостаточности тяжелой степени концентрация активного метаболита 1,25-дигидроколекальциферола может уменьшаться за счет ослабления процесса гидроксилирования или ввиду снижения кишечно-печеночной рециркуляции. В этом случае может потребоваться назначение препарата в более высоких дозах.

Пациенты с выраженным поражением костей (в отличие от пациентов с почечной недостаточностью) могут переносить более высокие дозы препарата без признаков гиперкальциемии. Отсутствие быстрого повышения концентрации кальция в плазме крови у пациентов с остеомаляцией не обязательно означает, что должна быть повышена доза препарата, так как кальций может проникать в деминерализованную кость за счет его возросшей абсорбции в кишечнике.

Необходимо избегать чрезмерного подавления секреции паратиреоидного гормона. Для пациентов, находящихся на диализе, уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови должен соответствовать действующим руководствам по лечению.

Для предотвращения развития гиперфосфатемии у пациентов с поражением костей почечного генеза альфакальцидол можно применять вместе с фосфатсвязывающими средствами.

Требуется наблюдение пациентов, принимающих сердечные гликозиды, так как гиперкальциемия может привести к развитию аритмии у таких пациентов.

Требуется наблюдение пациентов, принимающих тиазидные диуретики, так как у таких пациентов может увеличиваться риск развития гиперкальциемии.

При применении препарата у пожилых людей корректировки дозы не требуется.

При остеопорозе применение альфакальцидола можно сочетать с эстрогенами и

антирезорбтивными препаратами.

Применение альфакальцидола не рекомендуется у женщин репродуктивного возраста без использования методов контрацепции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Прием альфакальцидола не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Капли для приема внутрь, 9 мкг/мл.

По 5 или 10 мл во флаконы вместимостью 5 и 10 мл соответственно из оранжевого стекла с винтовой горловиной, укупоренные пробками полиэтиленовыми и навинчиваемыми пластмассовыми крышками или во флаконы вместимостью 5 и 10 мл из коричневого стекла, укупоренные крышками с капельницами. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ЗАО «НПК ЭХО»,

Россия, 117574, г. Москва, проезд Одоевского, д. 3, корп. 7, этаж 1, пом. II, оф. 41,

тел./факс: 8 (499) 400-27-54,

e-mail: info@npk-echo.ru

Производитель

ЗАО «НПК ЭХО»,

Россия, 115533, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 5.

Директор ЗАО «НПК ЭХО» _____ И.Г. Гитлин