**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

**АЛЬФАФОРКАЛ®**

**ALFAPHORCAL®**

**Торговое название:** Альфафоркал®

**Действующее вещество (МНН):** альфакальцидол

**Лекарственная форма:** мягкие желатиновые капсулы

**Состав:**

Каждая мягкая желатиновая капсула содержит:

*активное вещество:* альфакальцидол.0,25 мкг;

*вспомогательные вещества:* масло кукурузное, витамин Е-ацетат;

*желатиновая оболочка:* желатин, глицерин, сорбитол 70 % р-р (Сорбит E 420), натрия метилпарабен (Е 219), натрия пропилпарабен (Е 217), титана двуокись (Е 171), вода очищенная.

**Описание:** Мягкие желатиновые капсулы кремового цвета, содержащие светло-желтую маслянистую жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа**: Витамин D и его производные.

**АТХ код:** A11CC03

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Альфакальцидол быстро превращается в печени в 1,25-дигидроксивитамин D, который является метаболитом витамина D и действует как регулятор обмена кальция и фосфата. Так как превращение происходит быстро, клинические эффекты альфакальцидола и 1,25-дигидроксивитамина D сходны.

Нарушение 1-α гидроксилирования в почках ведет к сокращению эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, что, в свою очередь, приводит к нарушениям минерального обмена веществ, включая почечную остеодистрофию и гипопаратиреоз. Такие заболевания требуют высокие дозы парентеральных препаратов витамина D для их коррекции, но будут поддаваться лечению небольшими дозами альфакальцидола.

Высокие дозы и задержки ответной реакции организма на лечение при применении парентеральных препаратов витамина D усложняют коррекцию дозировки, в результате чего увеличивается риск развития гиперкальциемии, для нормализации которой потребуются недели или месяцы. Основным преимуществом альфакальцидола является появление первых признаков излечения в скором времени, что позволяет с большей точностью регулировать дозировку. При случайной гиперкальциемии, уровень кальция нормализуется в течение нескольких дней после прекращения лечения.

***Фармакокинетика***

У пациентов с почечной недостаточностью при дозировке 1α-гидроксивитамина D (1α-OHD3) 1-5 мкг/сут увеличивалось всасывание кальция и фосфора в кишечнике в зависимости от дозы. Данный эффект наблюдался в течение 3 дней после начала приема и, наоборот, изменялся в противоположную сторону в течение 3 дней после прекращения лечения.

У пациентов с пищевой остеомаляцией увеличение всасывания кальция наблюдалось уже в течение 6 часов при приеме 1 мкг 1*α*-OHD3 внутрь, а пик достигался через 24 часа. 1*α*-OHD3 также увеличивал синтез неорганического фосфора в плазме благодаря повышенному всасыванию в кишечнике и реабсорбции в канальцах почек. Последнее является результатом подавления выработки гормона паращитовидной железы благодаря действию 1*α*-OHD3. Действие препарата на кальций было в 2 раза сильнее, чем на всасывание фосфора.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдалось повышение уровня кальция в сыворотке крови в течение 5 дней при дозировке 1α-OHD3 0,5 – 1,0 мкг/сут. С ростом уровня кальция в сыворотке крови, уровень гормона паращитовидной железы и щелочной фосфатазы снижались до нормы.

**Показания к применению**

Альфакальцидол показан при всех заболеваниях, вызванных нарушением обмена кальция вследствие нарушения 1*-*α гидроксилирования, например, при нарушении функции почек. Основными показаниями к применению являются:

1. почечная остеодистрофия
2. гиперпаратиреоз (с заболеванием костей)
3. гипопаратиреоз
4. рахит, связанный с мальабсорбцией и недостаточностью питания;
5. псевдодефицитный (D-зависимый) рахит и остеомаляция
6. гипофосфатемический (витамин D-резистентный) рахит и остеомаляция

**Способ применения и дозы**

Капсулы следует глотать целиком с водой.

***Дозировка:***

Первоначальная доза при всех показаниях:

*Взрослые и дети старше 6 лет (масса тела 20 кг):* 1 мкг/сут

*Пожилые:* 0,5 мкг/сут

Во избежание развития гиперкальциемии как биохимического ответа в дальнейшем дозу альфакальцидола необходимо корректировать. Показателем эффективности лечения служат уровни кальция в плазме (откорректированные для связи с белком), щелочной фосфатазы, гормона околощитовидной железы, а также рентгенографические и гистологические исследования.

Уровень в плазме изначально следует определять раз в неделю. Суточную дозу альфакальцидола допускается увеличивать на 0,25-0,5 мкг. Когда доза стабилизирована, показатели разрешается определять каждые 2-4 недели.

Большинство пациентов поддаются лечению при дозе от 1 до 3 мкг/сут. Пациентам, у которых биохимические и рентгенографические исследования указывают на срастание костей (и пациентам с гипопаратиреозом с достигнутым нормальным уровнем кальция в плазме), дозу, как правило, можно снизить. Поддерживающая доза в основном в пределах 0,25-1 мкг/сут. При появлении гиперкальциемии, следует прекратить прием альфакальцидола, пока уровень кальция в плазме не нормализуется (примерно 1 неделя), затем продолжить лечение с применением наполовину уменьшенной дозы.

1. **почечная остеодистрофия:**

Пациенты с относительно высоким изначальным уровнем кальция в плазме могут страдать автономным гиперпаратиреозом, который часто не поддается лечению альфакальцидолом. Другие терапевтические меры могут быть приняты.

Для предупреждения развития гиперфосфатемии следует рассматривать необходимость в фосфат-связывающих агентах до и во время лечения альфакальцидолом. Очень важным является частое определение уровня кальция у пациентов с хронической почечной недостаточностью, т.к. длительная гиперкальциемия может заметно снизить функцию почек.

1. **гиперпаратиреоз:**

У пациентов с первичным или третичным гиперпаратиреозом, ожидающих паратиреоидэктомию,терапия альфакальцидолом в течение 2-3 недель в качестве предхирургической подготовки облегчает боль в костях и миопатию, не допуская обострения дооперационной гиперкальциемии. Для лечения гипокальциемии после хирургического вмешательства следует принимать альфакальцидол, пока уровень плазменной щелочной фосфататазы не снизится до нормы, или пока не возникнет гиперкальциемия.

1. **гипопаратиреоз:**

В отличие от ответа на лечение парентеральными препаратами витаминаD, при лечении альфакальцидолом низкий уровень кальция в плазме быстро повышается до нормы. Острую гипокальциемию корректируют быстрее с более высокими дозами альфакальцидола (например, 3-5 мкг) вместе с пищевыми добавками кальция.

1. **рахит, связанный с мальабсорбцией и недостаточностью питания, и остеомаляция:**

Рахит, связанный с недостаточностью питания, и остеомаляция могут быть быстро излечены альфакальцидолом. Остеомаляция, сопровождающаяся нарушением всасывания, (поддающаяся лечению большими дозами парентерального препарата витамина D внутримышечно или внутривенно), поддается лечению малыми дозами альфакальцидола.

1. **Псевдо-дефицитный (витамин D-зависимый) рахит и остеомаляция:**

При лечении парентеральными препаратами витамина D необходимы высокие дозы, но альфакальцидол эффективен в дозах равных тем, что выбирают при лечении рахита, связанного с мальабсорбцией и недостаточностью питания, и остеомаляции.

1. **Гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит и остеомаляция:**

Прием высоких доз парентеральных препаратов витамина D или пищевых добавок фосфата не дает абсолютно положительный результат. Нормальная дозировка альфакальцидола быстро облегчает миопатию при наличии и увеличивает удержание кальция и фосфата. Некоторые пациенты также могут нуждаться в пищевых добавках фосфата.

Способ применения: внутрь.

**Побочные действия**

Оценка частоты нежелательных эффектов основана на объединенном анализе данных клинических исследований и спонтанной отчетности.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными эффектами являются различные кожные реакции, такие как зуд и сыпь, гиперкальциемия, желудочно-кишечная боль / дискомфорт и гиперфосфатемия.

Сообщалось о почечной недостаточности в постмаркетинговых исследованиях.

Нежелательные эффекты перечислены по классам систем органов MedDRA (SOC), и единичные нежелательные эффекты перечислены, начиная с наиболее часто сообщаемых. В каждой группе частот возникновения побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Очень часто ≥1/10

Часто ≥1/100 до < 1/10

Нечасто ≥1/1,000 до <1/100

Редко ≥1/10,000 до <1/1,000

Очень редко <1/10,000

Неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным)

|  |  |
| --- | --- |
| **Нарушения обмена веществ питания** | |
| Часто: | гиперкальциемия, гиперфосфатемия |
| **Нарушения со стороны психики** | |
| Неизвестно: | спутанность сознания |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | |
| Нечасто: | головная боль |
| Редко: | головокружение |
| **Нарушения со стороны ЖКТ** | |
| Часто: | боль и дискомфорт в животе |
| Нечасто: | диарея, рвота, запор, тошнота |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки** | |
| Часто: | Сыпь \*, Зуд  \* Сообщалось о различных типах сыпи, таких как эритематозная, макулопапулезная и пустулярная |
| Неизвестно: | крапивница |
| **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани** | |
| Нечасто: | миалгия |
| **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** | |
| Часто: | гиперкальциурия |
| Нечасто: | нефролитиаз / нефрокальциноз |
| Неизвестно: | почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность) |
| **Общие расстройства и реакции в месте введения** | |
| Нечасто: | Усталость / астения / недомогание, кальциноз |

**Противопоказания**

* Гиперчувствительность к альфакальцидолу или другим ингредиентам, используемым в препарате
* Гиперкальциемия, метастатическая кальцификация.
* Дети до 6 лет.

**Лекарственные взаимодействия**

*Тиазидные диуретики и препараты, содержащие кальций*

Совместное применение тиазидных диуретиков или препаратов, содержащих кальций, может повысить риск гиперкальциемии. Необходимо контролировать уровень кальция.

*Другие препараты, содержащие витамин D*

Одновременное прменение других препаратов, содержащих витамин D, может повысить риск гиперкальциемии. Следует избегать использования нескольких аналогов витамина D.

*Противосудорожные препараты*

Противосудорожные препараты (например, барбитураты, фенитоин, карбамазепин или примидон) оказывают фермент-индуцирующие эффекты, приводящие к увеличению метаболизма альфакальцидола. Пациенты, принимающие противосудорожные препараты, могут потребовать больших доз альфакальцидола.

*Магнийсодержащие антациды*

Поглощение магнийсодержащих антацидов может усиливаться альфакальцидолом, увеличивая риск гипермагнеземии.

*Препараты, содержащие алюминий*

Альфакальцидол может увеличить концентрацию в сыворотке алюминия. Пациенты, принимающие препараты, содержащие алюминий (например, гидроксид алюминия, сукральфат), должны отслеживаться на предмет признаков токсичности, связанной с алюминием.

*Секвестранты желчных кислот*

Совместное пероральное применение секвестрантов желчных кислот, таких как холестирамин, может ухудшать кишечную абсорбцию пероральных композиций альфакальцидола. Альфакальцидол следует применять по крайней мере за 1 час до или через 4-6 часов после приема секвестранта желчной кислоты, чтобы свести к минимуму потенциальный риск взаимодействия.

**Особые указания**

Во время лечения альфакальцидолом уровни сывороточного кальция и сывороточного фосфата следует регулярно контролировать, особенно у детей, пациентов с почечной недостаточностью и пациентов, получающих высокие дозы. ПТГ, щелочная фосфатаза и фосфаты кальция должны контролироваться по клиническим показаниям.

Гиперкальциемия может появляться у пациентов, получавших альфакальцидол. По этой причине пациенты должны быть проинформированы о клинических симптомах, связанных с гиперкальциемией. Признаками гиперкальциемии являются боль в мышцах и костях, мышечная слабость, смятение, обезвоживание, анорексия, усталость, тошнота и рвота, запор, полиурия, потливость, головная боль, полидипсия, гипертония и сонливость.

Гиперкальциемию можно быстро скорректировать, прекратив лечение до тех пор, пока уровни кальция в плазме не вернутся к норме. (примерно через неделю). Затем альфакальцидол может быть перезапущен при уменьшенной дозе (в половине предыдущей дозы) с контролем кальция.

Длительная гиперкальциемия может усугубить артериосклероз, склероз сердечных клапанов или нефролитиаз, и поэтому следует избегать длительного гиперкальциемии при использовании Альфакальцидола у этих пациентов. Наблюдается переходное или даже продолжительное ухудшение функции почек. Альфакальцидол следует также использовать с осторожностью у пациентов с кальцификацией легочной ткани, так как это может привести к сердечным заболеваниям.

У пациентов с почечной костной болезнью или сильно сниженной функцией почек фосфатный связующий агент может использоваться одновременно с альфакальцидолом для предотвращения увеличения сывороточного фосфата и потенциальной метастатической кальцификации.

Альфакальцидол следует использовать с осторожностью у пациентов с гранулематозными заболеваниями, такими как саркоидоз, где чувствительность к витамину D увеличивается из-за повышенной активности гидроксилирования.

Одновременное использование гликозидов наперстянки в присутствии гиперкальциемии из-за введения витамина D увеличивает потенциал сердечных аритмий.

Капсулы альфакальцидола содержат кунжутное масло в качестве вспомогательного вещества. Кунжутное масло редко может вызывать серьезные аллергические реакции.

***Репродуктивная функция, беременность и лактация:***

*Беременность*

Не имеется достаточно данных о применении альфакальцидола беременными женщинами. Не имеется достаточно данных на животных для применения альфакальцидола в период беременности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Следует принять меры предосторожности при назначении препарата беременным женщинам с гиперкальциемией, так как это может повлечь за собой врожденные патологии у ребенка.

*Лактация*

В грудном молоке кормящих женщин, проходивших лечение альфакальцидолом, может быть обнаружен повышенный уровень 1,25-дигидроксивитамина D, что может привести к нарушению обмена кальция у новорожденных. Однако данное предположение не было доказано.

*Репродуктивная функция*

Не имеется данных о влиянии альфакальцидола на репродуктивную функцию.

***Влияние на способность управления автомобилем или другими механизмами:***

Альфакальцидол не влияет или оказывает несущественное влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

**Передозировка**

Гиперкальциемия поддается лечению альфакальцидолом.

В тяжелых случаях гиперкальциемии следует принять общие поддерживающие меры. Пациенты должны получать достаточное количество воды путем внутривенной инфузионной терапии солевым раствором (при форсированном диурезе), проверять уровень электролитов, кальция и показатель функции почек; оценивать отклонения на электрокардиограмме, особенно пациентам с блокадой. В частности, следует провести лечение глюкокортикостероидами, петлевыми диуретиками, бисфосфонатами, тиреокальцитонином и, в конечном итоге, гемодиализ с низким содержанием кальция.

**Форма выпуска**

10 капсул в блистере, по 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

**Название и адрес производителя**

Олив Хелткер

197/2, Атьявад, Дабхил, Даман -396210 Индия.

**Маркетинг осуществляет:**

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

D-158A, Okhla Industrial Area, Phase 1, New Delhi - 110020, India

**Наименование и адрес организации, принимающей требования (предложения) о качестве лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"

100100, г.Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.

Тел.: + 99871 1509797; +99893 3888782; факс: +99871 1509787.

Электронная почта: [pharmacovigilance@kusumhealthcare.uz](mailto:pharmacovigilance@kusumhealthcare.uz)