**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

**ФОРКАЛ®**

**PHORCAL®**

**Торговое название препарата:** Форкал®

**Действующее вещество (МНН):** кальцитриол

**Лекарственная форма:** мягкие желатиновые капсулы

**Состав:**

Каждая мягкая желатиновая капсула содержит:

*активное вещество:* кальцитриол - 0,25 мкг;

*вспомогательные вещества:*масло кукурузное

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

**Описание:** оранжевые, овальные, мягкие желатиновые капсулы, содержащие маслянистую жидкость.

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

**АТХ код:** A11CC04

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

*Механизм действия:*

Кальцитриол является наиболее активной формой витамина D3, который стимулирует кишечный транспорт кальция. Как правило, он образуется в почках, и его предшественником выступает 25-гидроксихолекальциферол. В физиологических количествах он увеличивает всасывание кальция и фосфата в кишечнике и регулирует минерализацию костей. Нарушение его образования при хронической почечной недостаточности сопровождается нарушениями минерального обмена.

Кальцитриол оказывает свое биологическое действие, связываясь с рецепторами витамина D, являющихся ядерными гормональными рецепторами, представленных в большинстве видах клеток и функционирующих как лиганд-активируемые транскрипционные факторы, которые связываются с участками ДНК и модулируют экспрессию генов-мишеней.

Форкал**®** – это синтетическое производное кальцитриола. Применение кальцитриола внутрь пациентами с хронической почечной недостаточностью компенсирует недостаточное образование кальцитриола, уровень которого снижается при уровне клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. В результате нормализуется абсорбция кальция и фосфата в кишечнике и гипокальциемия, а значит, устраняются признаки и симптомы заболевания костей.

У пациенток с постклимактерическим остеопорозом кальцитриол увеличивает всасывание кальция, повышается уровень кальцитриола в крови, снижается частота переломов позвоночника.

Время начала и прекращения действия кальцитриола достигается быстрее, чем других метаболитов витамина D. Необходимая доза кальцитриола рассчитывается быстрее с лучшей точностью. Побочные эффекты случайной передозировки также устраняются полностью.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

Кальцитриол быстро всасывается в кишечнике. Максимальная концентрация кальцитриола в сыворотке после приема внутрь однократной дозы 0,25-1 мкг здоровыми субъектами наблюдалась в течение 2-6 часов.

После однократного перорального приема 0,5 мкг кальцитриола здоровыми субъектами среднее значение концентрации кальцитриола в сыворотке поднималось от исходной величины 40,0 ± 4,4 пг/мл до 60,0 ± 4,4 пг/мл через 2 часа, а затем снижалось до 53,0 ± 6,9 пг/мл через 4 часа, до 50,0 ± 7,0 через 8 часов, до 44 ± 4,6 через 12 часов и до 41,5 ± 5,1 пг/мл через 24 часа.

*Распределение*

Во время циркуляции физиологических концентраций кальцитриола в крови он связывается в основном с так называемым витамин D-связывающим белком, а также в меньшей степени с липопротеинами и альбумином. При высоких концентрациях кальцитриола в крови витамин D-связывающий белок насыщается, и увеличивается связь с липопротеинами и альбумином.

*Метаболизм*

Кальцитриол гидроксилируется и окисляется в почках и печени при участии цитохрома Р-450: CYP24A1.

Было идентифицировано несколько метаболитов кальцитриола, которые обладают в разной степени выраженными свойствами витамина D.

*Выведение*

Период полувыведения кальцитриола из плазмы составляет 5-8 часов. Однако, фармакологическое действие однократной дозы кальцитриола длится не менее 4 суток. Кинетика выведения и всасывания кальцитриола остается линейной при широком диапазоне дозировки, вплоть до однократного перорального приема 165 мкг кальцитриола. Кальцитриол выводится с желчью и подвергается кишечно-печеночной рециркуляции.

**Показания к применению**

Кальцитриол предназначен при нехватке кальция и нарушении обмена фосфатов у пациентов с нефрогенной остеодистрофией.

Кальцитриол также назначается для лечения установленного постклимактерического остеопороза.

**Способ применения и дозы**

***Дозировка***

Оптимальную дозу кальцитриола нужно тщательно подбирать для каждого больного в зависимости от биологической реакции для избежания гиперкальциемии.

Эффективность терапии частично зависит от адекватного суточного потребления кальция за счет увеличения поступления кальция с пищей или добавками при необходимости. Капсулы следует глотать с небольшим количеством воды.

***Взрослые***

*Нефрогенная остеодистрофия*

Начальная суточная доза кальцитриола 0,25 мкг. Больным с нормальным или только слегка пониженным уровнем кальция достаточно дозы 0,25 мкг через день. Если биохимические показатели и клиническая картина не улучшаются в течение 2-4 недель, суточную дозу следует увеличить на 0,25 мкг и принимать в течение 2-4 недель. В течение этого периода следует определять сывороточный кальций не реже двух раз в неделю.

При превышении уровня кальция на 1 мг/100 мл (250 мкмоль/л) по сравнению с нормой — 9–11 мг/100 мл (2250–2750 мкмоль/л), либо при увеличении уровня креатинина до

>120 мкмоль/л прием препарата немедленно прекращают до тех пор, пока не наступит

нормокальциемия. У большинства больных терапевтический эффект наступает при суточной дозе 0,5-1,0 мкг. (См. «Лекарственные взаимодействия»)

У больных, рефрактерных к непрерывной терапии, наблюдалась эффективная пульсовая (прерывистая) терапия кальцитриолом при начальной пероральной дозировке 0,1 мкг/кг/нед, разбитая на 2-3 равные дозы, принятая после диализа. Максимальная суммарная доза не должна превышать 12 мкг в неделю.

*Постклимактерический остеопороз*

Рекомендуемая доза кальцитриола 0,25 мкг 2 раза в сутки. Содержание кальция и креатинина следует определять через 1,3 и 6 месяцев, а затем каждые 6 месяцев.

***Пожилые***

Клинический опыт приема кальцитриола указывает на то, что рекомендуемая доза для взрослых может быть назначена пожилым пациентам без явных нежелательных последствий.

***Дети***

Безопасность и эффективность кальцитриол капсул у детей не были достаточно изучены для определения рекомендаций по дозировке для данной категории пациентов. Имеется ограниченное количество данных по применению кальцитриол капсул детьми.

Кальцитриол капсулы предназначены только для приема внутрь.

***Способ применения:*** внутрь.

**Побочные действия**

Ниже перечислены неблагоприятные реакции, наблюдавшиеся при клинических исследованиях кальцитриола и при постмаркетинговом применении.

Наиболее часто сообщаемая неблагоприятная реакция была гиперкальциемия.

Побочные действия, перечисленные ниже в таблице, представлены по категориям классов систем органов и категориям частоты возникновения в таком порядке: Очень часто (≥1 / 10); часто (от 1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от 1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным). Внутри каждой группы нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности.

Побочные действия перечислены в таблице ниже:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Очень часто** | **Часто** | **Нечасто** | **Неизвестно** |
| Нарушения иммунной системы |  |  |  | Гиперчувствительность, крапивница |
| Нарушения метаболизма и расстройства питания | Гиперкальциемия |  | Снижение аппетита | Полидипсия, обезвоживание, снижение веса |
| Нарушения психики |  |  |  | Апатия, психические расстройства |
| Нарушения нервной системы |  | Головная боль |  | Мышечная слабость, сенсорные нарушения, Сонливость |
| Нарушения со стороны сердца |  |  |  | Сердечные аритмии |
| Нарушения со стороны ЖКТ |  | Боль в животе, тошнота | Рвота | Запоры, боль в верхней части живота, паралитическая кишечная непроходимость |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки |  | Сыпь |  | Эритема, зуд |
| Нарушения костно-мышечной и соединительной ткани |  |  |  | Задержка роста |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей |  | Инфекции мочевыводящих путей |  | Полиурия, ноктурия |
| Общие расстройства и состояния в месте введения |  |  |  | Кальциноз, пирексия, жажда |
| Исследования |  |  | Повышенный креатинин крови |  |

Так как кальцитриол оказывает влияние на активность витамина D, могут возникать побочные эффекты, сходные с теми, которые наблюдаются при чрезмерной дозе витамина D, то есть синдром гиперкальциемии или интоксикация кальцием (в зависимости от тяжести и продолжительности гиперкальциемии). Наблюдались случаи таких острых симптомов как снижение аппетита, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе или боль в верхней части живота и запоры.

Из-за короткого биологического периода полувыведения кальцитриола фармакокинетические исследования показали нормализацию повышенного кальция в плазме крови через несколько дней после отмены лечения, то есть намного быстрее, чем при лечении препаратами витамина D3.

Хронические эффекты могут включать мышечную слабость, снижение веса, сенсорные нарушения, пирексию, жажду, полидипсию, полиурию, обезвоживание, апатию, задержку роста и инфекции мочевыводящих путей.

При одновременной гиперкальциемии и гиперфосфатемии> 6 мг / 100 мл или > 1,9 ммоль / л может произойти кальциноз; это можно обнаружить рентгенографическим методом.

Реакции гиперчувствительности, включая сыпь, эритему, зуд и крапивницу, могут возникать у склонных к таким реакциям людей.

***Аномальные результаты лабораторных анализов***

У пациентов с нормальной функцией почек хроническая гиперкальциемия может быть связана с увеличением количества креатинина в крови.

***Постмаркетинговый опыт применения***

Количество побочных эффектов, зарегистрированных при клиническом использовании кальцитриола в течение 15 лет по всем показаниям, очень низкое для каждого индивидуального эффекта, включая гиперкальциемию, встречающуюся в 0,001% случаев или реже.

**Противопоказания**

Кальцитриол противопоказан:

* при всех заболеваниях, ассоциируемых с гиперкальциемией
* пациентам с признаками метастатического кальциноза
* пациентам с известной гиперчувствительностью к кальцитриолу (или препаратам того же класса) и вспомогательным веществам, входящим в состав
* при признаках токсичности витамина D
* Дети до 6 лет

**Лекарственные взаимодействия**

Больным нужно строго соблюдать диетические рекомендации, особенно, касающиеся потребления кальция, а также избегать неконтролированного 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 гипермагниемию и поэтому не должны назначаться больным на хроническом гемодиализе во время лечения кальцитриолом.

Поскольку кальцитриол 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).

Пациентам с витамин-D-резистентным рахитом (семейная гипофосфатемия) следует продолжать прием фосфата внутрь. Однако следует учитывать, что кальцитриол может стимулировать всасывание фосфата из полости кишечника, т.к. данный фактор может внести изменения в потребность в добавках фосфата. Секвестранты желчных кислот, включая холестирамин и севеламер, могут уменьшить кишечную абсорбцию жирорастворимых витаминов и, следовательно, могут ухудшить кишечную абсорбцию кальцитриола.

**Особые указания**

Существует тесная связь между лечением кальцитриолом и возникновением гиперкальциемии.

Одновременно с кальцитриолом следует прекратить прием всех остальных составляющих витамина D и их производных, включая запатентованные составляющие или продукты питания, действие которых может быть усилено витамином D.

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.

При превышении уровня кальция на 1 мг/100 мл (250 мкмоль/л) по сравнению с нормой — 9–11 мг/100 мл (2250–2750 мкмоль/л), либо при увеличении уровня креатинина до 120 мкмоль/л прием препарата немедленно прекращают до тех пор, пока не наступит нормокальциемия. 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 (СаxР) не должен превышать 70 мг2 /дл2.

Пациентам с витамин-D-резистентным рахитом (семейная гипофосфатемия) следует продолжать прием фосфата внутрь. Однако следует учитывать, что кальцитриол может стимулировать всасывание фосфата из полости кишечника, т.к. данный фактор может внести изменения в потребность в добавках фосфата.

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

Если больной переводится с препарата витамина D длительного действия (например, эргокальциферол (витамин D2) или колекальциферол) на кальцитриол, нормализация содержания эргокальциферола в крови может занять несколько месяцев, увеличивая таким образом риск возникновения гиперкальциемии.

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

У пациентов с нормальной функцией почек хроническая гиперкальциемия может ассоциироваться с увеличением уровня креатинина в сыворотке.

Кальцитриол капсулы содержат сорбитол, поэтому пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы не рекомендуется принимать кальцитриол.

***Беременность и кормление грудью:***

Безопасность кальцитриола во время беременности не установлена.

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 кальцитриол беременным женщинам следует только, 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, прием препарата в период грудного вскармливания возможен, но при условии мониторинга уровня концентрации кальция у матери и младенца.

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

С учетом известного профиля фармакодинамики и описанных побочных действий считается, что препарат не влияет или имеют малую вероятность того, что повлияет на подобные виды

деятельности.

**Передозировка**

*Лечение бессимптомной гиперкальциемии:*

Поскольку кальцитриол является производным витамина D, для него характерны такие же симптомы передозировки. Прием больших доз кальция и фосфатов одновременно с кальцитриолом может вызвать похожие симптомы. Показатель произведения концентрации кальция и фосфора в сыворотке (Са x Р) не должен превышать 70 мг2 /дл2. 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, полиурия, обезвоживание, апатия, задержка роста и инфекции мочевых путей. Последствиями гиперкальциемии являются очаговое обызвествление коркового слоя почек, миокарда, легких и поджелудочной железы.

Следует принять следующие меры при лечении 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.

Высокий уровень кальция (>3.2 ммоль/л) может привести к почечной недостаточности, особенно если пациент страдает нарушением функций почек с нормальным или повышенным уровнем фосфатов.

При возникновении гиперкальциемии вследствие длительного лечения необходимо прекратить прием кальцитриола, пока уровень кальция в плазме не снизится до нормального. Восстановить нормальный уровень кальция поможет диета с низким содержанием кальция. Прием кальцитриола можно затем возобновить с применением уменьшенной или той же дозы, но с меньшей частотой.

Пациентам, проходящим процедуру интермиттирующего гемодиализа, допускается применение более низкой концентрации кальция в диализате. Высокая концентрация кальция в диализате может спровоцировать гиперкальциемию.

**Форма выпуска**

10 капсул в блистере, по 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку.

**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.

**Производитель**

Olive Healthcare, 197/2, Athiyawad, Dabhel, Daman- 396 210, India

Олив Хелткер, 197/2, Атьявад, Дабхил, Даман – 396210, Индия.

**Владелец регистрационного удостоверения:**

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

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

Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд.  
Д-158А, Окхла Промзона, Фаза-I, Нью Дели-110020, Индия

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

ИП ООО “BARAKA DORI FARM”

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

Тел.: + (99871) 150-97-97; факс: +(99871) 150-97-87

Сот: +(99893) 388-87-82:

Email: pharmacovigilance@kusumhealthcare.uz