

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### АЛЬФА Д<sub>3</sub> (ALPHA D<sub>3</sub><sup>®</sup>)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* альфакальцидол;

1 капсула містить альфакальцидолу 0,25 мкг або 0,5 мкг, або 1,0 мкг;

*допоміжні речовини:* кислота лимонна, пропілгалат, вітамін Е (DL-альфа-токоферол), етанол безводний, олія арахісова, желатин, гліцерин 85 %, сорбіт (Е 420), сорбітанангідриди, маніт (Е 421), вищі поліолі, вода очищена;

заліза оксид червоний (Е 172) — для дози 0,25 мкг;

титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172) — для дози 0,5 мкг;

титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172) — для дози 1,0 мкг.

**Лікарська форма.** Капсули м'які.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Капсули по 0,25 мкг: овальні, непрозорі, червоно-коричневі, еластичні м'які желатинові капсули зі штампом чорним чорнилом «0.25» з одного боку, які містять блідо-жовтий олійний розчин.

Капсули по 0,5 мкг: овальні, непрозорі, блідо-рожеві, еластичні м'які желатинові капсули зі штампом чорним чорнилом «0.5» з одного боку, які містять прозорий блідо-жовтий олійний розчин.

Капсули по 1,0 мкг: овальні, непрозорі, від кремового до слонової кістки кольору, еластичні м'які желатинові капсули зі штампом чорним чорнилом «1.0» з одного боку, які містять блідо-жовтий олійний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Альфакальцидол. Код АТХ А11С С03.

#### ***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Альфа Д<sub>3</sub> є високоефективним активним метаболітом вітаміну D<sub>3</sub>, що регулює обмін кальцію та фосфору. Альфакальцидол (1-альфа-гідрохолекальциферол) дуже швидко трансформується у кальцитріол (1,25-дигідрохолекальциферол, D-гормон) у печінці. Кальцитріол належить до головних метаболітів холекальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>) у підтриманні гомеостазу кальцію та фосфору. Альфа Д<sub>3</sub> трансформується у 1,25-дигідрохолекальциферол (D-гормон) і таким чином підвищує його рівень у крові. Це спричиняє підвищення абсорбції кальцію та фосфору у кишечнику, збільшення їх реабсорбції у нирках, посилення мінералізації кісток, зниження рівня паратиреоїдного гормону у крові. У пацієнтів з порушенням 1-альфа-гідроксилування у нирках, яке виникає з віком, прийом Альфа Д<sub>3</sub> сприяє достатньому утворенню кальцитріолу, що нейтралізує дефіцит D-гормону. Альфа Д<sub>3</sub> відновлює позитивний кальцієвий баланс, внаслідок чого знижується інтенсивність резорбції кістки, що сприяє зменшенню частоти переломів. Збільшує мінеральну щільність кістки. При курсовому застосуванні лікарського засобу спостерігається послаблення кісткового та м'язового болю, пов'язаного з порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, поліпшується координація рухів та підтримка рівноваги, збільшується сила м'язів, унаслідок чого знижується частота падінь.

*Фармакокінетика.*

Після прийому внутрішньо Альфа Д<sub>3</sub> швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Час досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі крові становить від 8 до 18 годин. Початок дії — через 6 годин, тривалість дії — до 48 годин.

У печінці альфакальцидол швидко трансформується у кальцитріол (1,25-дигідрохолекальциферол, D-гормон). Менша частина препарату трансформується у кістковій тканині. На відміну від природного вітаміну D<sub>3</sub>, біотрансформація препарату не відбувається у нирках, що дозволяє застосовувати його у пацієнтів з нирковою патологією.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Постменопаузальний остеопороз.

Остеопороз, пов'язаний з лікуванням глюкокортикоїдами.

Розм'якшення кісток у літньому віці (остеомаліяція) як наслідок недостатнього всмоктування, наприклад у випадку мальабсорбції та постгастректомічного синдрому.

З метою суттєвого зменшення частоти падінь серед людей літнього віку.

При гіпопаратиреозі або гіпофосфатемічному (вітамін D-резистентному) рахіті/остеомаліяції може бути показана додаткова терапія із застосуванням лікарського засобу Альфа Д<sub>3</sub>, якщо рівень кальцію у плазмі крові менше 2,2 ммоль/л.

Захворювання, які супроводжуються порушенням 1-альфа-гідроксилування у нирках, що у свою чергу зумовлюють порушення метаболізму вітаміну D (наприклад: ниркова остеодистрофія зі зниженням всмоктування кальцію та рівнем кальцію у плазмі крові менше 2,2 ммоль/л (менше 8,8 мг/100 мл), яка може виникати як наслідок порушення функції нирок (із проведенням діалізу або без такого), а також на початку при стані після трансплантації нирки).

#### ***Противоказання.***

– Підвищена чутливість до альфакальцидолу, арахісу, сої або до будь-яких інших компонентів препарату;

– відома гіперчутливість до вітаміну D та прояви інтоксикації вітаміном D;

– рівень кальцію у плазмі крові вище 2,6 ммоль/л, добуток концентрацій кальцію і фосфату у плазмі крові більший ніж 3,7 (ммоль/л)<sup>2</sup>;

– алкалоз з рівнем рН венозної крові понад 7,44 (лактат-алкалозний синдром, синдром Бернетта);

– метастатична кальцифікація;

– гіперкальціємія або гіпермагніємія;

– підвищена чутливість до аналогів вітаміну D.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При лікуванні остеопорозу Альфа Д<sub>3</sub> можна призначати у комбінації з антирезорбтивними препаратами різних груп та естрогенами. Дія альфакальцидолу підсилюється при одночасному застосуванні естрогенів у жінок, які перебувають у періоді перименопаузи та постменопаузи.

*Вітамін D та його похідні* не слід застосовувати одночасно з лікарським засобом Альфа Д<sub>3</sub> через можливість адитивної взаємодії і збільшення ризику розвитку гіперкальціємії.

Гіперкальціємія може викликати аритмію у пацієнтів, які лікуються *препаратами наперстянки*. Тому при одночасному застосуванні лікарського засобу Альфа Д<sub>3</sub> і препаратів наперстянки слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів.

При одночасному застосуванні з *барбітуратами, протисудомними засобами* (наприклад карбамазепін, фенobarбітал, фенітоїн та примідон) та іншими препаратами, що активують ферменти мікосомального окислення в печінці, необхідно приймати більш високу дозу лікарського засобу Альфа Д<sub>3</sub>.

*Глюкокортикоїди* можуть протидіяти ефекту вітаміну D.

Оскільки жовчні кислоти мають велике значення для всмоктування альфакальцидолу, при тривалому застосуванні препаратів, що зв'язують жовчні кислоти (*холестирамін, коlestипол*), або *сукральфату і антацидів з високим вмістом алюмінію* може зменшуватися всмоктування альфакальцидолу.

Альфа Д<sub>3</sub> та антациди на основі алюмінію не можна застосовувати одночасно, інтервал між прийомом повинен становити 2 години.

Одночасне застосування лікарського засобу Альфа Д<sub>3</sub> і *антацидів або проносних засобів на основі магнію* у пацієнтів, що перебувають на діалізі, потребує обережності через ризик виникнення гіпермагніємії.

При одночасному застосуванні *препаратів кальцію, тiazидних діуретиків або інших препаратів, що підвищують рівень кальцію в крові*, підвищується ризик розвитку гіперкальціємії.

*Рифампіцин та ізоніазид* можуть зменшувати ефективність вітаміну D.

### **Особливості застосування.**

Альфакальцидол не слід призначати пацієнтам із гіперкальціємією.

Лікарський засіб призначати з обережністю:

- пацієнтам, схильним до гіперкальціємії, особливо пацієнтам із сечокам'яною хворобою;
- пацієнтам, які одночасно застосовують серцеві глікозиди або препарати наперстянки, оскільки гіперкальціємія може спричинити аритмію у таких хворих.

Пацієнти з саркоїдозом також перебувають у групі підвищеного ризику (через можливість виникнення гіперкальціємії). Необхідно контролювати стан пацієнтів, які перебувають на діалізі, щоб виключити можливість потрапляння кальцію з діалізної рідини.

У період застосування препарату необхідно регулярно контролювати рівні кальцію і фосфатів у плазмі крові, а також проводити аналіз газового складу крові. Ці дослідження слід виконувати щотижнево або щомісячно. На початку лікування може бути необхідно виконувати ці дослідження частіше. Потрібно спостерігати за розвитком терапевтичного ефекту і при необхідності коригувати дозу альфакальцидолу, щоб уникнути розвитку гіперкальціємії і гіперкальціурії, ектопічної кальцифікації. При наявності біохімічних ознак нормалізації структури кістки (нормалізація вмісту лужної фосфатази у плазмі крові) необхідне відповідне зниження дози лікарського засобу Альфа Д<sub>3</sub>, що дозволяє уникнути розвитку гіперкальціємії. Гіперкальціємія або гіперкальціурія можуть бути усунені шляхом відміни препарату і зниження вживання кальцію до нормалізації його концентрації у плазмі крові. Як правило, цей період становить 1 тиждень. Потім терапія може бути продовжена, починаючи з половини останньої дози, що застосовувалася.

Додання до раціону вітаміну D може бути шкідливим для осіб, які вже отримують його відповідну кількість із їжею та від дії сонячного світла, оскільки різниця між терапевтичною та токсичною концентрацією є дуже незначною.

Оскільки альфакальцидол є найбільш сильнодіючою формою вітаміну D, є підстави очікувати від його прийому найбільшого ризику токсичності, проте його дія є швидко оборотною в разі припинення прийому.

Альфакальцидол підвищує всмоктування кальцію та фосфатів у кишечнику, тому у пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг їх плазмових концентрацій. Слід відслідковувати клінічні прояви гіпо- або гіперкальціємії у пацієнтів літнього віку, особливо при наявності супутньої ниркової або серцевої патології.

До ранніх симптомів гіперкальціємії належать:

- поліурія;
- полідипсія;
- слабкість, головний біль, нудота, закреп;
- сухість у роті;
- біль у м'язах та кістках;

– металевий присмак у роті.

Лікарський засіб містить арахісову олію, яка у рідкісних випадках може викликати серйозні алергічні реакції.

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози не слід приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Хоча не було доказів шкідливого впливу на плід або немовля, Альфа Д<sub>3</sub> не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.

Через можливий ризик розвитку стійкої гіперкальціємії, яка може спричинити затримку фізичного та розумового розвитку, надклапанний стеноз аорти, ретинопатію у немовлят, передозування аналога вітаміну D у період вагітності слід уникати.

Застосування лікарського засобу Альфа Д<sub>3</sub> у період годування груддю може підвищити рівень кальцитріолу у грудному молоці. Враховуючи це, препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Впливу лікарського засобу на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами не виявлено, але слід враховувати можливість розвитку таких побічних реакцій, як сонливість та запаморочення.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат приймати внутрішньо. Капсулу слід ковтати цілою і запивати достатньою кількістю води. Доза та тривалість терапії визначається лікарем індивідуально і залежить від характеру захворювання та ефективності терапії. В окремих випадках препарат слід застосовувати протягом усього життя.

Якщо інше не прописано лікарем, початкова доза для дорослих становить 1,0 мкг альфакальцидолу (4 капсули по 0,25 мкг або 2 капсули по 0,5 мкг, або 1 капсула по 1,0 мкг) щоденно.

Пацієнтам з більш тяжким захворюванням кісток призначати вищі дози: 1,0–3,0 мкг альфакальцидолу (4–12 капсул по 0,25 мкг, 2–6 капсул по 0,5 мкг, 1–3 капсули по 1,0 мкг) щоденно.

*Дітям віком від 6 років з масою тіла від 20 кг, які здатні проковтнути капсулу — 1,0 мкг/добу (крім випадків ниркової остеодистрофії).*

Для пацієнтів із гіпопаратиреозом доза має бути знижена після досягнення нормального рівня кальцію в крові (2,2–2,6 ммоль/л; 8,8–10,4 мг/100 мл) або коли добуток концентрацій кальцію і фосфату у плазмі крові становить 3,5–3,7 (ммоль/л)<sup>2</sup>.

*Альфа Д<sub>3</sub> по 0,25 мкг*

Якщо добова доза становить 0,5 мкг альфакальцидолу, приймати по 1 капсулі вранці та ввечері щоденно. Якщо добова доза — 1,0 мкг альфакальцидолу, приймати по 2 капсули вранці та ввечері щоденно.

*Альфа Д<sub>3</sub> по 0,5 мкг*

Якщо добова доза становить 0,5 мкг, приймати по 1 капсулі ввечері щоденно. Якщо добова доза становить 1,0–3,0 мкг альфакальцидолу (2–6 капсул по 0,5 мкг), її необхідно поділити навпіл і приймати одну половину вранці, а іншу — ввечері.

*Альфа Д<sub>3</sub> по 1,0 мкг*

Якщо добова доза становить 1,0 мкг альфакальцидолу, приймати по 1 капсулі ввечері щоденно. Якщо добова доза становить 3,0 мкг альфакальцидолу, приймати 1 капсулу вранці та 2 капсули Альфа Д<sub>3</sub> ввечері.

***Діти.***

Застосовувати у дітей віком від 6 років з масою тіла від 20 кг, які можуть проковтнути капсулу.

### ***Передозування.***

При одноразовому передозуванні (25,0–30,0 мкг) альфакальцидолу не спостерігається шкоди для здоров'я. Наступні випадки передозування альфакальцидолу можуть спричинити гіперкальціємію.

*Симптоми передозування:* анорексія, слабкість, млявість, запаморочення, головний біль, нудота, сухість у роті, закріп, діарея, печія, блювання, біль у животі, біль у кістках, підвищене потовиділення, сонливість, свербіж, тахікардія. Можливе виникнення поліурії, полідипсії, ніктурії, відчуття спраги, втрати ваги, протеїнурії при порушенні функції нирок.

*Лікування передозування:* припинити прийом лікарського засобу. Залежно від тяжкості гіперкальціємії можуть застосовуватися безкальцієва або низькокальцієва дієта, прийом рідини, діаліз, петльові діуретики, глюкокортикостероїди та кальцитонін.

У випадку гострого передозування позитивний ефект може спостерігатися при промиванні шлунка і/чи призначенні мінеральної олії (що сприяє зменшенню всмоктування і збільшенню виведення препарату з калом).

Специфічних антидотів альфакальцидолу не існує.

### ***Побічні реакції.***

Якщо доза альфакальцидолу не відрегульована, можливе підвищення рівня кальцію у крові, яке зникає при зниженні дози або тимчасовому припиненні застосування препарату. Ознаками можливого підвищення рівня кальцію в крові є втомлюваність, шлунково-кишкові розлади (блювання, печія, біль у животі, нудота, відчуття дискомфорту у ділянці епігастрію, закріп, діарея), анорексія, сухість у роті, помірні болі у м'язах, кістках, суглобах, втрата ваги, поліурія, підвищене потовиділення, головний біль, спрага, вертиго, збільшення рівня кальцію та фосфатів у сечі, нефрокальциноз, реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, висипання, кропив'янку.

Під час терапії альфакальцидолом можуть спостерігатися побічні реакції, які за частотою визначаються як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (не можна встановити за наявними даними).

*Часто:* гіперкальціємія, гіперкальціурія.

*Рідко:* гіперфосфатемія, з метою попередження якої пацієнту можна призначити інгібітори абсорбції фосфатів (такі як сполуки алюмінію); тахікардія, слабкість, головний біль, запаморочення, сонливість.

*Дуже рідко, включаючи поодинокі випадки:* гетеротопічна кальцифікація (рогівка та кровоносні судини), яка зникає після припинення застосування препарату; незначне підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності у плазмі крові. У пацієнтів з вираженими порушеннями функції нирок можливий розвиток гіперфосфатемії; шкірні алергічні реакції (свербіж) та анафілактичний шок, останній може бути спричинений арахісовою олією, що входить до складу лікарського засобу.

*Невідомо:* гіперчутливість.

***Термін придатності.*** 3 роки.

***Умови зберігання.*** Зберігати у щільно закритому контейнері при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

***Упаковка.*** По 30 або 60 капсул у контейнері; по 1 контейнеру у коробці.

***Категорія відпуску.*** За рецептом.

**Виробник.** Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба/

Вул. Кір'ят ХаМада 20, Хар Хозвім Пром. зона, Єрусалим, Ізраїль.