

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Витамин Д₃**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Витамин Д₃**Международное непатентованное наименование:** колекальциферол**Лекарственная форма:** капли для приема внутрь**Состав на 1 мл в мг:**

Действующее вещество: колекальциферол (витамин D₃) – 0,375* (соответствует 15000 МЕ витамина D₃);

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилтрицинолеат – 75,00; сахара – 250,00; динатрия гидрофосфата додекагидрат – 7,00; лимонной кислоты моногидрат – 0,43; бензиловый спирт – 15,00; вода очищенная до 1 мл.

* 1 мг колекальциферола соответствует 40000 МЕ активности витамина D₃.

Описание: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слегка желтоватый раствор с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: витамины; витамины А и D, включая их комбинации; витамин D и его аналоги.

Код АТХ: A11CC05.

Фармакологические свойства***Фармакодинамика***

Витамин D₃ является естественной формой витамина D, которая образуется у человека в коже под действием солнечных лучей. По сравнению с витамином D₂ характеризуется на 25 % более высокой активностью.

Витамин D связывается со специфическим рецептором витамина D (VDR), который регулирует экспрессию многих генов, включая гены ионного канала TRPV6 (обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике), CALB1 (кальбиндин; обеспечивает транспорт кальция в кровеносное русло), BGLAP (остеокальцин;

обеспечивает минерализацию костной ткани и гомеостаз кальция), SPP1 (остеопонтин; регулирует миграцию остеокластов), REN (ренин; обеспечивает регуляцию артериального давления, являясь ключевым элементом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы регуляции), IGFBP (связывающий белок инсулиноподобного фактора роста; усиливает действие инсулиноподобного фактора роста), FGF23 и FGFR23 (фактор роста фибробластов 23; регулируют уровни кальция, фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов), TGFβ1 (трансформирующий фактор роста бета-1; регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов), LRP2 (ЛПНП-рецептор-связанный белок 2; является посредником эндоцитоза липопротеинов низкой плотности), INSR (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток). Витамин D₃ является активным антирахитическим фактором. Самой важной функцией витамина D₃ является регулирование метаболизма кальция и фосфатов, что способствует правильной минерализации и росту скелета. Колекальциферол играет существенную роль в абсорбции кальция и фосфатов из кишечника, в транспорте минеральных солей и в процессе кальцификации костей, регулирует также выведение кальция и фосфатов почками. Концентрация ионов кальция в крови обуславливает поддержание тонуса мышц скелетной мускулатуры, функцию миокарда, способствует проведению нервного возбуждения, регулирует процесс свертывания крови. Недостаток витамина D в пище, нарушение его всасывания, дефицит кальция, а также недостаточное пребывание на солнце в период быстрого роста ребенка приводит к рахиту, у взрослых – к остеомалации, у беременных могут возникнуть симптомы тетании, нарушение процессов обызвествления костей новорожденных. Повышенная потребность в витамине D возникает у женщин в период менопаузы, поскольку у них часто развивается остеопороз в связи с гормональными нарушениями. Витамин D обладает рядом т.н. внескелетных эффектов.

Витамин D участвует в функционировании иммунной системы путем модуляции уровней цитокинов и регулирует деление лимфоцитов Т-хелперов и дифференцировку В-лимфоцитов. В ряде исследований отмечено снижение заболеваемости инфекциями дыхательных путей на фоне приема витамина D.

Показано, что витамин D является важным звеном гомеостаза иммунной системы: предотвращает аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные болезни кишечника и др.).

Витамин D обладает антипролиферативным и продифференцирующим эффектами, которые обуславливают онкопротективное действие витамина D. Отмечено, что частота некоторых опухолей (рак молочной железы, рак толстого кишечника) повышается на фоне низкого уровня витамина D в крови.

Витамин D участвует в регуляции углеводного и жирового метаболизма путем влияния на синтез IRS1 (субстрат рецептора инсулина 1; участвует во внутриклеточных путях проведения сигнала рецептора инсулина), IGF (инсулиноподобный фактор роста; регулирует баланс жировой и мышечной ткани), PPAR- δ (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип δ ; способствует переработке избыточного холестерина).

По данным эпидемиологических исследований дефицит витамина D ассоциирован с риском метаболических нарушений (метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа).

Рецепторы и метаболизирующие ферменты витамина D экспрессируются в артериальных сосудах, сердце и практически всех клетках, и тканях, имеющих отношение к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний. На животных моделях показаны антиатеросклеротическое действие, супрессия ренина и предупреждение повреждения миокарда и др. Низкие уровни витамина D у человека связаны с неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, такими как сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, и ассоциированы с риском сердечно-сосудистых катастроф, в т.ч. инсультов.

В исследованиях на экспериментальных моделях болезни Альцгеймера показано, что витамин D₃ снижал накопление амилоида в мозге и улучшал когнитивную функцию. В неинтервенционных исследованиях у человека показано, что частота развития деменции и болезни Альцгеймера увеличивается на фоне низкого уровня витамина D и низкого диетарного потребления витамина D. Отмечалось ухудшение когнитивной функции и заболеваемости болезнью Альцгеймера при низких уровнях витамина D.

Фармакокинетика

Водный раствор витамина D₃ всасывается лучше, чем масляный раствор. У недоношенных детей происходит недостаточное образование и поступление желчи в кишечник, что нарушает всасывание витаминов в виде масляных растворов.

После перорального применения колекальциферол абсорбируется в тонкой кишке. Метаболизируется в печени и почках. Период полувыведения колекальциферола из крови составляет несколько дней и может продлиться в случае почечной недостаточности.

Препарат проникает через плацентарный барьер и в молоко матери.

Выводится почками в незначительном количестве, большая часть выводится с желчью.

Витамин D₃ обладает свойством кумуляции.

Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 4 недель.

- Профилактика и лечение дефицита витамина D.
- Профилактика и лечение рахита.
- При комплексном лечении остеопороза, в том числе постменопаузального.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата, особенно к бензиловому спирту.
- Гипервитаминоз D.
- Повышенная концентрация кальция в крови (гиперкальциемия).

- Повышенное выделение кальция с мочой (гиперкальциурия).
- Мочекаменная болезнь (образование кальциевых оксалатных камней).
- Острые и хронические заболевания печени и почек.
- Почечная недостаточность.
- Активная форма туберкулеза легких.
- Псевдогипопаратиреоз.
- Детский возраст до 4 недель.

С осторожностью

С осторожностью следует назначать препарат при саркоидозе, при приеме дополнительных количеств витамина D₃ и кальция (например, в составе других препаратов), при нарушенной экскреции кальция и фосфатов с мочой, при лечении производными бензотиадиазина и у иммобилизованных пациентов (риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии).

В процессе длительного лечения витамином D₃ в ежедневной дозе, превышающей 1000 МЕ, уровень кальция в сыворотке крови должен контролироваться.

Атеросклероз, в период беременности и грудного вскармливания. У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих сердечные гликозиды (особенно гликозиды наперстянки).

У грудных детей при предрасположенности к раннему зарастанию родничков (когда от рождения установлены малые размеры переднего темечка).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В период беременности не следует применять витамин D₃ в высоких дозах из-за возможности проявления тератогенного действия в случае передозировки. В период беременности следует избегать превышения рекомендованных доз витамина D₃, так как, возможно развитие гиперкальциемии, которая может привести к задержке умственного и физического развития плода.

Период грудного вскармливания

С осторожностью следует назначать витамин D₃ у женщин, кормящих ребенка грудью - препарат, принимаемый в высоких дозах матерью, может вызвать симптомы передозировки у ребенка.

Способ применения и дозы

Перорально.

Препарат принимать в ложечке жидкости.

1 капля содержит около 500 МЕ витамина D₃.

Для обеспечения точности дозирования и предотвращения риска передозировки лекарственный препарат не следует вводить непосредственно из флакона в ротовую полость ребенка.

Чтобы легко дозировать препарат, наклоните флакон под углом 45° и подождите 2 – 3 секунды, пока выйдет воздух, и раствор начнет поступать в капельницу.

Если врач не назначил иначе, препарат используется в следующих дозировках:

Взрослые

Профилактические дозы:

- у здоровых лиц без нарушений всасывания, включая лица пожилого возраста: 500 МЕ (1 капля) – 1000 МЕ (2 капли) в сутки;
- при синдроме мальабсорбции: 3000–5000 МЕ (6–10 капель) в сутки;
- у беременных женщин: ежедневная доза 500 МЕ (1 капля) витамина D₃ на время всего периода беременности, либо прием 1000 МЕ (2 капли) в сутки, начиная с 28 недели беременности;
- в постменопаузальном периоде: 500–1000 МЕ (1–2 капли) в сутки.

Терапевтические дозы:

- при комплексном лечении постменопаузального остеопороза: 500–1000 МЕ (1–2 капли) в сутки.
- для поддержания адекватного уровня концентрации витамина D в крови (>30 нг/мл 25(OH)D): 1500–2000 МЕ (3–4 капли) в сутки.

Дозировка, как правило, назначается с учетом количества витамина D, поступающего с пищей.

Дети

Профилактические дозы:

- доношенные новорожденные с 4-х недель жизни до 2–3 лет при правильном уходе и достаточном пребывании на свежем воздухе: 500 МЕ (1 капля) в сутки;
- недоношенные дети с 4-х недель жизни, близнецы, младенцы, находящиеся в плохих жизненных условиях: 1000–1500 МЕ (2–3 капли) в сутки;

В летнее время года можно ограничить дозу до 500 МЕ (1 капля) в сутки.

- у детей и подростков от 3 до 18 лет с выявленным высоким риском дефицита витамина D: 500 МЕ (1 капля) – 1000 МЕ (2 капли) в сутки.

Терапевтические дозы:

- при рахите: ежедневно 1000–5000 МЕ (2–10 капель), в зависимости от степени тяжести рахита (I, II, или III) и варианта протекания, на протяжении 4–6 недель, под тщательным контролем за клиническим состоянием и исследованием биохимических показателей (кальция, фосфора, щелочной фосфатазы) крови и мочи. Начинать следует с 1000 МЕ в течение 3–5 дней. Затем, при хорошей переносимости, дозу повышают до индивидуальной лечебной дозы (чаще всего 3000 МЕ). Доза 5000 МЕ назначается только при выраженных костных изменениях.

По мере необходимости после одной недели перерыва, можно повторить курс лечения.

Лечение проводится до получения четкого лечебного эффекта, с последующим переходом на профилактическую дозу 500–1500 МЕ в сутки.

Побочное действие

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко

(<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна – повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна – гиперкальциемия, потеря аппетита.

Психические нарушения

Частота неизвестна – нарушение психики, в том числе депрессия, нарушение сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна – тошнота, рвота, запор, сухость в полости рта.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Частота неизвестна – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна – полиурия, кальциноз почек, гиперкальциурия

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна – слабость, повышение температуры, кальциноз кровеносных сосудов, легких.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна – появление в моче белка, лейкоцитов, гиалиновых цилиндров, потеря массы тела.

При появлении признаков гипервитаминоза D необходимо отменить препарат, ограничить поступление кальция, назначить витамины А, С и В.

При возникновении побочных эффектов следует обратиться к врачу.

Передозировка

Симптомы острой передозировки витамина D₃

Ранние проявления (обусловленные гиперкальциемией) – запор или диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, головная боль, жажда, поллакиурия,

никтурия, полиурия, анорексия, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, общая слабость и усталость, гиперкальциемия, дегидратация.

Поздние проявления

Боль в костях, помутнение мочи (появление в моче гиалиновых цилиндров, протеинурии, лейкоцитурии), повышение артериального давления, кожный зуд, фоточувствительность глаз, гиперемия конъюнктивы, аритмия, сонливость, миалгия, тошнота, рвота, панкреатит, гастралгия, похудание, редко – психоз (изменение психики) и изменение настроения.

Симптомы хронической передозировки витамина D₃ (при приеме в течение нескольких недель или месяцев для взрослых в дозах 20000-60000 МЕ/сут, детей – 2000-4000 МЕ/сут)

Кальциноз мягких тканей, почек, легких, кровеносных сосудов, артериальная гипертензия, почечная и хроническая сердечная недостаточность (эти эффекты наиболее часто возникают при присоединении к гиперкальциемии гиперфосфатемии), нарушение роста у детей (длительный прием в дозе 1800 МЕ/сут).

Лечение: при появлении вышеописанных симптомов следует прервать применение препарата и обратиться к врачу. Показана диета с низким содержанием кальция (в течение нескольких недель), потребление больших количеств жидкости, формированный диурез с применением фуросемида, электролитов, а также назначение глюкокортикостероидов, кальцитонина. При надлежащем функционировании почек уровень кальция может быть значительно снижен путем инфузии изотонического раствора хлорида натрия (3-6 литров в течение 24 ч) с добавлением фуросемида и, в некоторых случаях, также натрия эдетата в дозе 15 мг/кг/ч, при одновременном постоянном мониторинге уровня кальция и данных электрокардиограммы. При олигоанурии, напротив, необходимо проведение гемодиализа (диализат без кальция). Специфический антидот неизвестен.

Для предупреждения передозировки в ряде случаев рекомендуется контроль концентрации кальция в крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические средства (особенно фенитоин и фенобарбитал, примидон), рифампицин, колестирамин снижают реабсорбцию витамина D₃.

Применение одновременно с тиазидными диуретиками повышает риск развития гиперкальциемии. В подобных случаях необходимо проводить постоянный мониторинг концентрации кальция в крови.

При гипервитаминозе D₃ возможно усиление действия сердечных гликозидов и повышение риска возникновения аритмии, обусловленные развитием гиперкальциемии (целесообразны контроль концентрации кальция в крови, электрокардиограммы, а также коррекция дозы сердечного гликозида).

Сопутствующая терапия глюкокортикостероидами может снижать эффективность витамина D₃.

Длительное применение антацидных средств, содержащих алюминий и магний, в комбинации с витамином D₃ может способствовать повышению концентрации алюминия и магния в крови и как следствие – токсическому влиянию алюминия на костную ткань и гипермагниемии у пациентов с почечной недостаточностью.

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

Сопутствующее применение бензодиазепинов повышает риск развития гиперкальциемии.

Препараты, содержащие высокие концентрации кальция и фосфора, увеличивают риск развития гиперфосфатемии.

При одновременном применении с натрия фторидом интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч; с пероральными формами тетрациклинов – не менее 3 ч.

Одновременное применение с другими аналогами витамина D повышает риск развития гипервитаминоза витамина D.

Кетоконазол может угнетать как биосинтез, так и катаболизм $1,25(\text{OH})_2\text{-}$ colecalciferola.

Витамин D является антагонистом препаратов, применяемых при гиперкальциемии: кальцитонин, этидронат, памидронат, пликамицин, галлия нитрат.

Изониазид и рифампицин способны снижать эффект препарата из-за увеличения скорости биотрансформации.

Витамин D не взаимодействует с пищей.

Особые указания

Избегать передозировки.

Индивидуальное обеспечение определенной потребности должно учитывать все возможные источники этого витамина.

Слишком высокие дозы витамина D_3 , применяемые продолжительно или ударные дозы, могут быть причиной хронического гипервитаминоза D_3 .

Если одновременно назначены другие препараты, содержащие витамин D_3 , следует учитывать дозу витамина D_3 , содержащегося в препарате. Дополнительное применение витамина D_3 или кальция следует проводить только под наблюдением врача. В этом случае необходимо контролировать уровень кальция в сыворотке крови и моче.

У пациентов с почечной недостаточностью, получающих лечение препаратом, следует контролировать влияние на метаболизм кальция и фосфатов.

Препарат не следует применять у пациентов с предрасположенностью к кальциевому нефроуролитиазу.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушенной экскрецией кальция и фосфатов с мочой, при лечении производными бензотиадиазина и у иммобилизованных пациентов (риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии). У таких пациентов следует контролировать уровень кальция в плазме крови и моче. Во время лечения необходим периодический контроль концентрации фосфатов в крови и моче.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с саркоидозом, в связи с риском быстрого преобразования витамина D₃ в его активный метаболит. У таких пациентов следует контролировать уровень кальция в плазме крови и моче.

Препарат не следует принимать при псевдогипопаратиреозе, поскольку в фазе нормальной чувствительности к витамину D₃ потребность в витамине D₃ может уменьшаться, что приводит к риску отсроченной передозировки. В таких случаях лучше использовать активные метаболиты витамина D₃, позволяющие более точно регулировать дозировку.

При длительном лечении препаратом в суточной дозе, превышающей 500 МЕ/сут, следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить оценку функции почек путем измерения сывороточного уровня креатинина. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста и при сопутствующем лечении сердечными гликозидами или диуретиками.

В случае гиперкальциемии или наличия признаков нарушения функции почек дозу препарата следует снизить или приостановить лечение. Если уровень кальция в моче превышает 7,5 ммоль / 24 ч (300 мг / 24 ч), рекомендуется снизить дозу препарата или приостановить лечение.

При длительном лечении препаратом в суточной дозе, превышающей 1000 МЕ витамина D₃, следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови.

Определение суточной потребности ребенка в витамине D и способа его применения должны устанавливаться врачом индивидуально и каждый раз подвергаться коррекции во время периодических обследований, особенно в первые месяцы жизни.

Не применять одновременно с витамином D₃ высоких доз кальция.

При длительном приеме колекальциферола необходимо регулярно определять уровень кальция в сыворотке крови и моче, а также оценивать функцию почек путем измерения сывороточного уровня креатинина. При необходимости

следует корректировать дозу колекальциферола в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

Данный лекарственный препарат содержит бензиловый спирт.

Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Установлена связь бензинового спирта с риском тяжелых нежелательных реакций, включая затруднение дыхания (называемого "гаспинг-синдром") у маленьких детей. Не применять больше недели у маленьких детей (в возрасте менее 3 лет), если только не рекомендовано лечащим врачом или работником аптеки.

Если Вы беременны или кормите грудью, если у Вас есть заболевание печени или почек, проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки, так как, большие количества бензинового спирта могут накапливаться в организме и вызывать нежелательную реакцию, называемую "метаболическим ацидозом".

Дети

Препарат рекомендован у детей с 4-х недель. Не применять больше недели у маленьких детей (в возрасте менее 3 лет), если только не рекомендовано лечащим врачом или работником аптеки.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о возможном влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Капли для приема внутрь, 15000 МЕ/мл.

По 10, 15, 20 мл во флаконы-капельницы оранжевого стекла, укупоренные пробками-капельницами и навинчиваемыми крышками из полиэтилена, или во флаконы коричневого стекла, укупоренные пробками-капельницами и крышками с контролем первого вскрытия из полиэтилена.

Каждый флакон или флакон-капельницу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Владелец регистрационного удостоверения /Производитель/

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «Марбиофарм»,

424006, Россия, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. К. Маркса, д. 121,

тел.: (8362) 42-03-12, факс: (8362) 45-00-00.