МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005163 - 061118
СОГЛАСОВАНО

# ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## ДэТриФерол

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** ДэТриФерол

**Международное непатентованное наименование:** колекальциферол

**Лекарственная форма:** капли для приема внутрь

### Состав

1 мл препарата содержит:

*Действующее вещество*:

| | |
|---|---|
| Колекальциферол | 15000 МЕ (0,375 мг) |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Пропиленгликоль | 100 мг |
| Макрогола глицерилгидроксистеарат | 50 мг |
| Метилпарагидроксибензоат | 1,0 мг |
| Натрия сахаринат | 0,7 мг |
| Ароматизатор анисовый | 0,7 мг |
| Натрия гидрофосфата дигидрат | 3,0 мг |
| Лимонная кислота безводная | 0,6 мг |
| Вода для инъекций | до 1,0 мл |

### Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или слабо окрашенная жидкость с характерным запахом.

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

**Код АТХ:** A11CC05

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Витамин $D_3$ является естественной формой витамина D, которая образуется у человека в коже под действием солнечных лучей. По сравнению с витамином $D_2$ характеризуется на 25 % более высокой активностью.

Витамин $D_3$ является активным антирахитическим фактором. Самой важной функцией витамина $D_3$ является регулирование метаболизма кальция и фосфатов, что способствует правильной минерализации и росту скелета.

Колекальциферол играет существенную роль в абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, 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 остеомаляции, 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 так называемых 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 (инсулинподобный 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 том числе инсультов.

В исследованиях на экспериментальных моделях болезни Альцгеймера показано, что витамин $D_3$ снижал накопление амилоида в мозге и улучшал когнитивную функцию. В неитервенционных 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***

*Всасывание.* Водный раствор колекальциферола всасывается лучше, чем масляный раствор (это имеет значение при применении у недоношенных детей, так как у данной категории пациентов наблюдается недостаточность продукции и поступления желчи в кишечник, что нарушает всасывание витаминов в виде масляных растворов).

После перорального приема колекальциферол быстро абсорбируется из дистального отдела тонкого кишечника, поступает в лимфатическую систему, попадает в печень и в общий кровоток.

*Распределение.* В крови связывается с $\alpha_2$-глобулинами и частично с альбуминами. Колекальциферол накапливается в печени, костях, скелетных мышцах, почках, надпочечниках, миокарде, жировой ткани. Максимальная концентрация в тканях достигается через 4-5 часов, после этого несколько снижается, сохраняясь длительное

время на постоянном уровне. Кумулирует. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

*Метаболизм.* Биотрансформация происходит в печени и почках: в печени колекальциферол превращается в неактивный метаболит кальцифедиол (25-дигидроколекальциферол), в почках – из кальцифедиола превращается в активный метаболит кальцитриол (1,25-дигидроксиколекальциферол) и неактивный метаболит 24,25-дигидроксиколекальциферол. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции.

*Выведение.* Выводится препарат в основном с желчью и незначительное количество – почками.

**Показания к применению**

Профилактика дефицита витамина D и заболеваний, связанных с его недостаточностью (рахита, остеомаляции).

Лечение рахита.

Комплексная терапия остеопороза различного генеза.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность к колекальциферолу и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.

Гипервитаминоз витамина D.

Повышенная концентрация кальция в крови (гиперкальциемия), повышенное выделение кальция с мочой (гиперкальциурия), мочекаменная болезнь (образование кальциевых оксалатных камней), почечная остеодистрофия с гиперфосфатемией, псевдогипопаратиреоз.

Саркоидоз.

Острые и хронические заболевания печени и почек, почечная недостаточность.

Активная форма туберкулеза легких.

Детский возраст до 4 недель.

**С осторожностью**

У пациентов, находящихся в состоянии иммобилизации.

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих сердечные гликозиды (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В период беременности и грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

При приеме дополнительных количеств витамина D и кальция (например, в составе других препаратов), при нарушении экскреции кальция и фосфатов с мочой, при лечении производными бензотиадиазина и у иммобилизованных пациентов (риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии) (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов со следующими сопутствующими заболеваниями: атеросклероз, сердечная недостаточность, органические поражения сердца, гранулематозы, гиперфосфатемия, фосфатный нефроуролитиаз, заболевания желудочно-кишечного тракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипотиреоз.

*При наличии одного или нескольких из перечисленных заболеваний и состояний перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.*

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

В период беременности не следует применять препарат в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики дефицита витамина D (см. раздел «Способ применения и дозы»), из-за возможности проявления тератогенного действия в случае передозировки. С осторожностью следует назначать витамин $D_3$ женщинам в период грудного вскармливания, так как препарат, принимаемый в высоких дозах матерью, может вызвать симптомы передозировки у ребенка.

В случае применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания необходимо учитывать поступление витамина D из других источников, суточная доза витамина D не должна превышать 600 МЕ.

**Способ применения и дозы**

Перорально.

Препарат принимать в ложечке жидкости.

1 капля содержит около 500 МЕ витамина $D_3$.

***Профилактика рахита:***

Доношенные новорожденные с 4-х недель жизни – 1 капля (500 МЕ) в сутки;

Недоношенные дети с 4-х недель жизни – 2 капли (1000 МЕ) в сутки в течение первого года жизни, затем по 1 капле (500 МЕ) в сутки.

Препарат применять в течение первых двух лет жизни ребенка, в периоды пониженной инсоляции (особенно в зимний период).

***Лечение рахита:***

При отсутствии видимых деформаций костной системы (легкая степень рахита) – по 2-3 капли (1000-1500 МЕ) в сутки, лечение продолжать в течение 30 дней.

При наличии деформаций костной системы, характерных для рахита средней и тяжелой степени – по 4-8 капель (2000-4000 МЕ) в сутки, лечение продолжать в течение 30-45 дней, доза препарата и продолжительность терапии зависят от выраженности изменений и определяются врачом (см. раздел «Особые указания»).

***Профилактика дефицита витамина D и заболеваний, связанных с его недостаточностью (остеомаляции):***

По 1 капле (500 МЕ) в сутки в течение всего периода, сопровождающегося дефицитом поступления витамина D. Минимальная продолжительность курса профилактики – 1 месяц.

***При комплексном лечении остеопороза:***

По 1-2 капли (500-1000 МЕ) в сутки в течение 3 месяцев. Повторное проведение курсов терапии возможно по рекомендации врача в зависимости от результатов оценки маркеров костного обмена и обмена кальция (см. раздел «Особые указания»).

**Побочное действие**

Частота нежелательных реакций не определена.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гиперкальциемия и гиперкальциурия, снижение аппетита.

*Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль.

*Нарушения со стороны сердца:* аритмии.

*Нарушения со стороны сосудов:* повышение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* обострение туберкулезного процесса в легких.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* запор, метеоризм, тошнота, боль в животе или диарея.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* реакции гиперчувствительности, такие как зуд, кожная сыпь и крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нарушения функции почек, полиурия.

***При возникновении нежелательных реакций следует обратиться к врачу.***

**Передозировка**

*Симптомы острой передозировки витамина $D_3$:*

*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, гиперкальциурия, 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 (изменения психики) и изменение настроения.

*Симптомы хронической передозировки витамина $D_3$* (при приеме в течение нескольких недель или месяцев для взрослых в дозах 20000-60000 МЕ/сутки, детей – 2000-4000 МЕ/сутки): 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/сутки).

***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, форсированный диурез с применением фуросемида, электролитов, а также назначение глюкокортикостероидов, кальцитонина. При надлежащем функционировании почек концентрация кальция в плазме крови может быть значительно снижена путем инфузии изотонического раствора хлорида натрия (3-6 литров в течение 24 часов) с добавлением фуросемида и, в некоторых случаях, также натрия эдетата в дозе 15 мг/кг/ч, при одновременном постоянном мониторинге концентрации кальция в плазме крови 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 $D_3$.

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

При гипервитаминозе витамина $D_3$ 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 $D_3$.

Длительное применение антацидных средств, содержащих алюминий и магний, в комбинации с витамином $D_3$ 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 часов; с пероральными формами тетрациклинов – не менее 3 часов.

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

Кетоконазол может угнетать как биосинтез, так и катаболизм 1,25(OH)2-колекальциферола.

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 $D_3$ не взаимодействует с пищей.

**Особые указания**

Избегать передозировки.

При приеме препарата должно учитываться количество витамина D и кальция, поступающих с пищей и в составе других лекарственных препаратов.

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

Не следует применять одновременно с витамином $D_3$ высокие дозы кальция.

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 концентрацию кальция в плазме крови и моче.

Не следует принимать витамин $D_3$ при псевдогипопаратиреозе, так как при этом заболевании потребность в витамине D может быть снижена, что может привести к риску длительной передозировки.

К основным клиническим проявлениям рахита легкой степени относятся нервная возбудимость, беспокойство, вздрагивания при резком звуке, вспышке света, нарушения ритма сна, поверхностный «тревожный» сон, потливость, зуд кожи, облысение затылка, податливость краев большого родничка.

Наличие видимых деформаций костной ткани характерно для средней и тяжелой степени рахита, которые, как правило, требуют госпитализации и проведения комплексной терапии, назначаемой врачом по результатам обследования.

Повторное проведение курсов терапии остеопороза возможно по рекомендации врача в зависимости от результатов оценки маркеров костного обмена и обмена кальция. Если врач назначил более длительное лечение, чем рекомендовано в инструкции, то следует регулярно (через каждые три месяца терапии) определять концентрацию кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить оценку функции почек путем измерения концентрации креатинина в сыворотке крови. При необходимости доза может быть скорректирована врачом в соответствии с концентрацией кальция в сыворотке крови.

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

**Влияние на способность управления транспортными средствами и 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, 25 или 30 мл во флаконы из окрашенного стекла с пробкой-капельницей и крышкой навинчиваемой с механизмом защиты от детей или без механизма защиты от детей.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять после окончания срока годности!

**Условия отпуска**

Отпускают без рецепта.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «Гротекс»

Россия, 195279, Санкт-Петербург

Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

**Производитель/Организация, принимающая претензии**

ООО «Гротекс»

Россия, 195279, Санкт-Петербург

Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

www.solopharm.com

www.detriferol.ru

Заместитель директора по развитию
ООО «Гротекс» С. В. Сергеев