

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Юнивит Д₃, 2 000 МЕ, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колекальциферол (масляный раствор колекальциферола).

Каждая капсула содержит колекальциферол – 0,05 мг или 2 000 МЕ (2 мг масляного раствора колекальциферола).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы мягкие желатиновые овальной формы, со швом, прозрачные, светло-желтого цвета. Содержимое капсул – прозрачная жидкость светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение дефицита витамина D у взрослых и детей с 12 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Взрослые

Лечение дефицита витамина D

Взрослым рекомендуется прием 4000 МЕ витамина D (2 капсулы) в сутки в течение 6–12 недель, с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 2000 МЕ витамина D (1 капсула) в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат не должен назначаться пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Лечение дефицита витамина D у подростков в возрасте старше 12 лет

По данному показанию лечение должно проходить под наблюдением врача.

Начальную терапию дефицита витамина D у подростков в возрасте от 12 до 18 лет проводят в дозе 2000 МЕ (1 капсула) в сутки в течение 6-12 недель, а затем, переходят к поддерживающей терапии в дозах 500-1000 МЕ в сутки, с применением меньших доз витамина D, например, прием Юнивит Аква Д₃.

Способ применения

Внутрь, проглатывая целиком и запивая водой, предпочтительно во время основного приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к колекальциферолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Гипервитаминоз D;
- Повышенная концентрация кальция в крови (гиперкальциемия);
- Повышенное выделение кальция с мочой (гиперкальциурия);
- Мочекаменная болезнь (образование кальциевых оксалатных камней);
- Псевдогипопаратиреоз;
- Саркоидоз;
- Тяжелая почечная недостаточность;
- Активная форма туберкулеза легких;
- Детский возраст до 12 лет (см. раздел 4.2);
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При приеме дополнительных количеств колекальциферола и кальция (например в составе других препаратов), при нарушении экскреции кальция и фосфатов с мочой, при лечении иммобилизованных пациентов, при одновременном приеме тиазидов, сердечных гликозидов (особенно гликозидов наперстянки), производных бензотиадиазина, у пациентов с атеросклерозом.

При одновременном назначении других препаратов, содержащих колекальциферол, следует учитывать дозу колекальциферола, содержащегося в препарате Юнивит Д₃. Дополнительное применение колекальциферола или кальция следует проводить только под наблюдением врача. Необходимо контролировать концентрацию кальция в крови и моче. Применение высоких доз витамина D₃ может вызвать хронический гипервитаминоз D₃.

Препарат не следует применять при псевдогипопаратиреозе, поскольку в фазе нормальной чувствительности к колекальциферолу потребность в колекальцифероле может уменьшаться, что приводит к риску развития отсроченной передозировки. В таких случаях лучше использовать активные метаболиты витамина D, позволяющие более точно регулировать дозировку.

У пациентов с почечной недостаточностью, получающих препарат Юнивит Д₃, необходимо контролировать показатели метаболизма кальция и фосфатов. Применение препарата не рекомендуется пациентам с предрасположенностью к кальциевому нефроуролитиазу.

Препарат следует с осторожностью принимать 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.

При длительном лечении колекальцитриолом следует контролировать концентрацию кальция в плазме крови и моче, в также, проводить оценку функции почек путем измерения концентрации сывороточного креатинина. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста и при сопутствующем лечении сердечными гликозидами и диуретиками.

В случае развития гиперкальциурии на фоне лечения препаратом Юнивит Д₃ (концентрация кальция в моче превышает 7,5 ммоль/24 ч (300 мг/24 ч) или наличия признаков нарушения функции почек дозу препарата необходимо снизить или приостановить лечение.

Дети

Определение суточной потребности подростка с 12 до 18 лет в витамине D и способа его применения должны устанавливаться врачом индивидуально и каждый раз подвергаться коррекции во время периодических обследований.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременный прием противосудорожных лекарственных препаратов (таких как фенитоин) или барбитуратов (и, возможно, других лекарственных средств, индуцирующих ферменты печени) может снизить эффективность колекальциферола за счет увеличения скорости биотрансформации колекальциферола в неактивные метаболиты.

Сопутствующая терапия препаратами глюкокортикостероидов может снижать эффективность колекальциферола.

Пероральный прием колекальциферола может усилить терапевтический эффект и токсический потенциал наперстянки и других сердечных гликозидов за счет развития гиперкальциемии (риск развития аритмии). Требуется тщательное медицинское наблюдение, контроль показателей ЭКГ и уровней кальция в плазме крови и моче и, при необходимости, корректировка дозы сердечных гликозидов.

В случае сопутствующей терапии тиазидными диуретиками, которые уменьшают экскрецию кальция с мочой, рекомендуется контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче.

Одновременное лечение ионообменными смолами (такими как колестирамин), препаратами для снижения массы тела (орлистат) или слабительными средствами (такими как парафиновое масло) может уменьшать всасывание колекальциферола в пищеварительном тракте.

Одновременный прием рифампицина и изониазида может снизить эффективность препарата из-за увеличения скорости биотрансформации колекальциферола.

На фоне одновременного приема антацидов, содержащих магний и/или алюминий, и колекальциферола может повышаться концентрация магния и алюминия в крови, соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Прием препарата противопоказан к применению в период беременности (ввиду высокой дозы колекальциферола).

Колекальциферол в суточной дозе свыше 1000 МЕ следует назначать при беременности только в случае явной необходимости и только в дозах, которые являются абсолютно необходимыми для устранения дефицита. Передозировки витамина D при беременности необходимо избегать, поскольку возникающая в ее результате гиперкальциемия может привести к задержке физического и умственного развития, развитию надклапанной формы аортального стеноза и ретинопатии у ребенка.

Во время беременности рекомендуется применение препаратов колекальциферола в более низких дозах, например Юнивит Аква Д₃.

Лактация

Прием препарата противопоказан к применению в период грудного вскармливания (ввиду высокой дозы колекальциферола).

Витамин D и его метаболиты проникают в грудное молоко. Случаев передозировки у новорожденных в результате их грудного вскармливания не наблюдалось. Однако при назначении дополнительного витамина D грудному ребенку врач должен учитывать дозу любого дополнительного витамина D, назначаемого матери.

В период грудного вскармливания рекомендуется применение препаратов колекальциферола в более низких дозах, например Юнивит Аква Д₃.

Фертильность

Данные о негативном влиянии колекальциферола на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучение влияния препарата на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее значимыми нежелательными реакциями являются аллергические реакции на компоненты препарата, гипервитаминоз D, симптомами которого являются потеря аппетита, тошнота, рвота, головные боли, мышечные и суставные боли; запоры; сухость в полости рта; полиурия; слабость.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены с использованием следующих обозначений частоты: нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, такие, как ангионевротический отек или отек гортани.

Нарушения метаболизма и питания

нечасто – гиперкальциемия, гиперкальциурия, снижение аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы

частота неизвестна – головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения

частота неизвестна – запор, вздутие живота, тошнота, абдоминальная боль, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

редко – зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

частота неизвестна – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна – нарушения функции почек, полиурия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая и хроническая передозировка может привести к увеличению уровней фосфора в сыворотке крови и моче и гиперкальциемии, которая может иметь персистирующий характер и потенциально угрожать жизни. Типичные изменения биохимических показателей включают гиперкальциемию, гиперкальциурию, а также повышение в сыворотке крови уровня 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D₃, кальцидиол).

Симптомы передозировки носят общий характер и проявляются в виде потери аппетита, жажды, тошноты, рвоты, запора, боли в животе, усталости, диареи, полиурии, а также мышечных и суставных болей, нарушения сознания.

При хронической передозировке может происходить кальцификация мягких тканей и паренхиматозных органов, вызывающая повреждение почек, кровеносных сосудов и сердца.

В тяжелых случаях может возникнуть аритмия сердца.

Лечение

Прежде всего необходимо прекратить прием колекальциферола.

Для устранения гиперкальциемии, вызванной передозировкой колекальциферолом, требуется несколько недель. В зависимости от степени гиперкальциемии, в качестве мер лечения назначают диету с низким содержанием кальция или полностью без кальция, потребление большого количества жидкости, форсированный диурез с применением фуросемида, а также глюкокортикостероиды и кальцитонин. При сохранной функции почек концентрация кальция 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 мониторинге уровня кальция и данных ЭКГ. Не следует применять инфузию фосфатов для уменьшения гиперкальциемии, вызванной передозировкой колекальциферола, в связи с опасностью развития метастатической кальцификации. При олигоанурии следует провести гемодиализ (диализат без кальция).

Специфического антидота не существует.

Рекомендуется обращать внимание пациентов на симптомы возможной передозировки при длительном приеме высоких доз препарата (тошнота, рвота, запор, потеря аппетита, слабость, головная боль, боль в мышцах и суставах, мышечная слабость, постоянная сонливость, полидипсия и полиурия).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A11CC05

Механизм действия

Колекальциферол (витамин D₃) формируется в коже под действием ультрафиолетового облучения и превращается в биологически активную форму, 1,25-гидроксиколекальциферол, в два этапа гидроксилирования: первый происходит в печени (положение 25), второй – в почках (положение 1).

По сравнению с эргокальциферолом (витамин D₂), поступающим с пищей, 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), IGFBR (связывающий белок инсулинподобного фактора роста; усиливает действие инсулинподобного фактора роста), FGF23 и FGFR23 (фактор

роста фибробластов 23; регулируют уровни кальция, фосфатаниона, 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), 1NSR (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток).

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.

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 (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 другое. 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 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.

Фармакодинамические эффекты

В своей биологически активной форме витамин D усиливает всасывание кальция в кишечнике, встраивание кальция в остеоид, регулирует выведение кальция и фосфатов почками. При дефиците витамина D не происходит кальцификации скелета (что приводит к развитию рахита) или наблюдается декальцификация костей (что приводит к остеопорозу). Дефицит кальция и/или витамина D вызывает обратимое увеличение секреции паратгормона. Подобный вторичный гиперпаратиреоз становится причиной усиления метаболизма в костной ткани, что в свою очередь может привести к возникновению хрупкости костей и переломам.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность колекальциферола при профилактике и лечении дефицита и недостаточности витамина D, а также комплексном лечении состояний, вызванных сниженным уровнем витамина, была подтверждена в ходе многочисленных клинических исследований. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и переносимости препарата.

Дети

Юнивит D₃ противопоказан у детей в возрасте до 12 лет (см. раздел 4.3).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Колекальциферол (витамин D₃) при пероральном приеме практически полностью всасывается (80 %) в присутствии пищевых жиров и желчных кислот в тонкой кишке. Поэтому рекомендуется принимать препарат с основным приемом пищи. Максимальная концентрация в тканях достигается через 4-5 ч, после чего концентрация несколько снижается, сохраняясь длительное время на постоянном уровне. После однократного перорального приема колекальциферола C_{max} в сыворотке крови основной формы достигается примерно через 7 дней.

Распределение

Колекальциферол накапливается в печени, костях, скелетных мышцах, почках, надпочечниках, миокарде, жировой ткани. Максимальная концентрация в тканях достигается через 4-5 ч, после чего концентрация несколько снижается, сохраняясь длительное время на постоянном уровне. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Концентрация в сыворотке крови неактивного метаболита 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D₃, кальцидиол) может быть увеличена в течение нескольких месяцев после приема больших доз колекальциферола. Гиперкальциемия, вызванная передозировкой, может сохраняться в течение нескольких недель.

Биотрансформация

Колекальциферол в плазме крови связывается с альфа-2-глобулинами и частично с альбуминами и транспортируется в печень, где происходит микросомальное гидроксилирование с образованием неактивного метаболита 25(OH)D₃ (кальцидиол). Концентрация циркулирующего в крови кальцидиола является показателем уровня витамина D в организме. Кальцидиол подвергается повторному гидроксилированию в почках с образованием доминирующего активного метаболита 1,25-гидроксиолекальциферола (1,25(OH)₂D₃, кальцитриол). Эти метаболиты циркулируют в крови, связываясь со специфическим α-глобином. После однократного перорального приема колекальциферола максимальные концентрации в сыворотке основной формы хранения достигаются примерно через 7 дней.

Элиминация

25(OH)D₃ медленно выводится с T_{1/2} около 50 дней. Основным путем выведения колекальциферола, а также его метаболитов является желчь (кал), не менее 2 % выделяется почками.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях острой токсичности на лабораторных животных было показано, что по значениям LD₅₀ (доза, вызывающая гибель 50% животных) колекальциферол относится ко второму классу острой токсичности (более 50 мг/кг, что соответствует дозе более 2 000 000 МЕ). В исследованиях субхронической и хронической токсичности высоких доз препарата колекальциферол вызывал гиперкальцимию и характерные для нее повреждения внутренних органов (см. раздел Передозировка). Введение высоких доз колекальциферола беременным лабораторным животным (крысам, кроликам) вызывало гиперкальциемию и нарушения у потомства, такие как подавление функции паращитовидной железы, синдром специфической эльфоподобной внешности, задержку умственного развития, аортальный стеноз. Исследования специфической токсичности не показали наличия генотоксического, канцерогенного эффектов и репродуктивной токсичности при применении колекальциферола в терапевтических дозах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сафлора красильного семян масло жирное рафинированное (сафлоровое масло рафинированное)
Желатин
Глицерол (E422)
Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (упаковка ячейковая контурная в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 15 капсул в упаковку ячейковую контурную, состоящую из пленки ПВХ/ПВДХ или ПВХ/ПВДХ/ПВХ, или ПВДХ/ПВХ/ПЭ/ПВДХ белого цвета и фольги алюминиевой.

По 5 упаковок ячейковых контурных по 10 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 6 упаковок ячейковых контурных по 15 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество "Отисифарм" (АО "Отисифарм")

123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29

Тел: +7 (800) 775-98-19

Факс: +7 (495) 221-18-02

Электронная почта: info@otcpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество "Отисифарм"(АО "Отисифарм")

123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29

Тел: +7 (800) 775-98-19

Факс: +7 (495) 221-18-02

Электронная почта: info@otcpharm

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Юнивит Д₃ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>