ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІТАМІН D_3

(VITAMIN D_3)

Склад:

діюча речовина: colecalciferol;

1 таблетка містить холекальциферолу 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО або 5600 МО;

допоміжні речовини: маніт, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від білого до білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою (дозування 1000 МО) або з рискою та фаскою (дозування 2000 МО і 4000 МО), або круглої форми, з двоопуклою поверхнею (дозування 5600 МО).

Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Вітамін D та його аналоги. Холекальциферол.

Код АТХ А11С С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Холекальциферол (вітамін D_3) синтезується у шкірі із 7-дегідрохолестерину під дією ультрафіолетового випромінювання і перетворюється на його біологічно активну форму (1,25-гідроксихолекальциферол) у два етапи гідроксилювання: спочатку в печінці (положення 25), а потім у тканинах нирок (положення 1). Разом із паратиреоїдним гормоном і кальцитоніном 1,25-дигідроксихолекальциферол відіграє значну роль у регулюванні балансу вмісту кальцію та фосфату. У своїй біологічно активній формі вітамін D_3 стимулює всмоктування кальцію в кишечнику, проникнення кальцію в остеоїд та вивільнення кальцію із кісткової тканини. У тонкому кишечнику він сприяє швидкому та відтермінованому засвоєнню кальцію. Крім того, стимулюється пасивне і активне перенесення фосфату. У нирках він пригнічує виведення кальцію та фосфатів шляхом стимуляції канальцевої резорбції. Біологічно активна форма холекальциферолу безпосередньо гальмує продукування паратиреоїдного гормону у паращитовидних залозах. Секреція паратиреоїдного гормону додатково пригнічується

внаслідок збільшення поглинання кальцію в тонкому кишечнику під дією біологічно активного вітаміну D_3.

Так званий вітамін D_3 з точки зору його утворення, фізіологічної регуляції та механізму дії можна розглядати як попередник стероїдного гормону. Холекальциферол на додаток до фізіологічного продукування у шкірі може потрапляти в організм разом із їжею або як лікарський засіб. Цей останній спосіб може спричиняти передозування та інтоксикацію, оскільки при цьому не відбувається гальмування фізіологічного продукування вітаміну D як синтезу у шкірі.

Наявність у природі та задоволення потреби. Нормою кількості вітаміну D для дорослих є 20 мкг, що відповідає 800 МО на добу. Здорові дорослі особи можуть задовольняти свою потребу у вітаміні D шляхом ендогенного синтезу за умови наявності достатньої кількості сонячного світла. Отримання вітаміну D разом із їжею має лише вторинне значення, але може бути важливим за певних критичних умов (клімат, спосіб життя).

Особливо багатими на вітамін D є жир риб'ячої печінки та риби, хоча його невелика кількість також міститься у м'ясі, яйцях, зокрема у жовтках, у молоці, молочних продуктах та в авокадо.

Ознаки дефіциту вітаміну D. Ознаки дефіциту вітаміну D можуть з'являтися, наприклад, у недоношених новонароджених, у немовлят, які знаходяться винятково на грудному годуванні протягом більше 6 місяців без добавки кальцію, або у дітей, які перебувають на суворій вегетаріанській дієті. Причиною рідкісного дефіциту вітаміну D у дорослих може бути його недостатнє споживання разом із їжею, відсутність достатнього ультрафіолетового опромінення, порушення абсорбції та травлення, цироз печінки та ниркова недостатність.

У разі дефіциту вітаміну D не відбувається кальцифікація скелета (що призводить до розвитку рахіту) або виникає декальцифікація кісток (що призводить до розвитку остеомаляції). Дефіцит кальцію та/або вітаміну D спричиняє оборотне підвищення секреції паратиреоїдного гормону. Такий вторинний гіперпаратиреоз збільшує метаболізм у кістковій тканині, що може призвести до крихкості та переломів кісток.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Вітамін D у кількості, в якій він міститься у продуктах харчування, майже повністю всмоктується із їжі. Він абсорбується разом з аліментарними ліпідами та жовчними кислотами, і тому введення вітаміну D під час основного прийому їжі в цей день може сприяти його кращому всмоктуванню.

Розподіл та біотрансформація. Метаболічне перетворення холекальциферолу відбувається у печінці за допомогою мікросомальної гідроксилази з утворенням 25-гідроксихолекальциферолу (25 (OH) D_3). Потім він перетворюється в нирках на 1,25-дигідроксихолекальциферол, який є біологічно активною формою.

Після одноразового перорального прийому холекальциферолу максимальна концентрація у сироватці крові 25 (OH) D_3 як основної депозитної форми досягається приблизно через тиждень. Потім 25 (OH) D_3 повільно виводиться з уявним періодом напіввиведення із сироватки крові приблизно 50 днів. Після застосування вітаміну D у високих дозах концентрація 25-гідроксихолекальциферолу у сироватці крові може підвищуватися протягом декількох місяців. Гіперкальціємія, спричинена передозуванням, може тривати протягом декількох тижнів (див. розділ «Передозування»).

Виведення. Метаболіти, зв’язані зі специфічним α-глобіном, які циркулюють у крові, виділяються головним чином разом із жовчю та калом.

Особливі групи пацієнтів. В осіб з порушеннями функції нирок порівняно зі здоровими добровольцями швидкість метаболічного кліренсу знижується на 57 %.

У разі мальабсорбції знижується абсорбція та підвищується елімінація вітаміну D_3. У людей з ожирінням спостерігається менша здатність підтримувати рівень вітаміну D_3 при перебуванні на сонці, і для усунення дефіциту їм можуть бути потрібні вищі дози вітаміну D_3 для перорального застосування.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для профілактики дефіциту вітаміну D у дітей віком від 12 років і дорослих із високим ризиком його розвитку, які не мають розладів всмоктування.
- Для профілактики дефіциту вітаміну D у дорослих при мальабсорбції.
- Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D.
- Для лікування гіпопаратиреозу у дорослих.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу.
- Гіперкальціємія.
- Гіперкальціурія.
- Гіпервітаміноз D.
- Псевдогіпопаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування).
- Нефролітіаз (сечокам’яна хвороба).
- Ниркова недостатність.
- Саркоїдоз.
- Туберкульоз.
- Додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування протисудомних засобів (наприклад таких як фенітоїн та фенобарбітал) або барбітуратів (і, можливо, інших препаратів, що індукують ферменти печінки) може призводити до зменшення ефекту вітаміну D_3 через метаболічну інактивацію.

Рифампіцин може знижувати ефективність холекальциферолу внаслідок індукції ферментів печінки.

Ізоніазид може знижувати ефективність холекальциферолу внаслідок гальмування метаболічної активації холекальциферолу.

Іонообмінники, проносні засоби, орлістат можуть зменшувати всмоктування вітаміну D у шлунково-кишковому тракті. Подібний ефект виникає при застосуванні холекальциферолу із неоміцином, що знижує ефект вітаміну D.

Цитотоксичний засіб актиноміцин та протигрибкові засоби імідазолового ряду зменшують активність вітаміну D_3 внаслідок гальмування перетворення 25-гідроксихолекальциферолу на 1,25-дигідроксихолекальциферол ферментами нирок з утворенням 25-гідроксивітаміну D-1-гідролази.

Глюкокортикоїди збільшують метаболізм вітаміну D, що може призвести до зменшення ефективності вітаміну D_3.

Одночасне введення похідних бензотіадіазину (діуретиків тіазидного ряду) призводить до підвищення ризику гіперкальціємії внаслідок зниження екскреції кальцію нирками. Тому необхідно контролювати рівень кальцію у плазмі крові та сечі.

Потрібно уникати застосування комбінації препарату з метаболітами або аналогами вітаміну D. Одночасне призначення вітаміну D_3 з метаболітами або аналогами вітаміну D можливе лише як виняток і тільки з контролем рівня кальцію в сироватці крові (підвищує ризик токсичних ефектів).

Пероральний прийом вітаміну D_3 з одночасним застосуванням серцевих глікозидів може посилювати ефективність та токсичність дигіталісу внаслідок збільшення рівня кальцію (ризик появи серцевих аритмій). У таких пацієнтів необхідно регулярно проводити ЕКГ і перевіряти рівень кальцію у плазмі крові та в сечі, а також визначати концентрацію дигоксину або дигітоксину, якщо це можливо.

Одночасне застосування препарату з антацидами, що містять алюміній або магній, може провокувати токсичний вплив алюмінію на кістки та гіпермагніємію у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Кетоконазол може знижувати біосинтез і катаболізм $1,25(OH)_2$-холекальциферолу.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять високі дози кальцію та фосфору, підвищує ризик гіперфосфатемії.

Вітамін D може антагонізувати лікарські засоби, що призначають при гіперкальціємії, такі як кальцитонін, етидронат, памідронат. Слід припинити застосування вітаміну D_3 у разі гіперкальціємії, що вимагає активного лікування.

Особливості застосування.

Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із порушенням функції нирок (порушення екскреції кальцію та фосфатів), під час лікування похідними бензотіадіазину, а також іммобілізованим пацієнтам (через ризик розвитку гіперкальціємії, гіперкальціурії). У таких пацієнтів необхідно контролювати рівень кальцію та фосфатів. Потрібно враховувати ризик кальцифікації м’яких тканин.

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам, які приймають серцеві глікозиди, пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями.

Під час застосування препарату необхідно враховувати додаткове надходження вітаміну D (сумісний прийом інших препаратів, що містять вітамін D). Комбіновану терапію із застосуванням вітаміну D або кальцію слід проводити лише під наглядом лікаря та з контролем рівня кальцію у сироватці крові та сечі.

Індивідуальне забезпечення визначеної потреби має враховувати всі можливі джерела надходження цього вітаміну. Перед початком лікування вітаміном D_3 потрібна ретельна оцінка лікарем стану пацієнта та врахування додаткової кількості вітаміну D, яку споживає пацієнт разом із певними продуктами харчування.

Слід зважати на те, що дієта з високим вмістом жирів може підвищувати абсорбцію вітаміну D_3, тому під час прийому лікарського засобу рекомендовано дотримуватись раціону без надлишку жирів.

Надто високі дози вітаміну D_3, які застосовують тривалий час, або ударні дози можуть бути причиною хронічного гіпервітамінозу D.

Лікування слід припинити при появі симптомів гіпервітамінозу: втома, нудота, діарея, поліурія.

Препарат не слід застосовувати:

- пацієнтам із саркоїдозом у зв’язку з ризиком пришвидшеного перетворення вітаміну D на його активні метаболіти;

- пацієнтам із псевдогіпопаратиреозом, оскільки потреба у вітаміні D може зменшитися під час фази нормальної чутливості до вітаміну D. У таких випадках рекомендується застосовувати похідні вітаміну D, які легше контролюються.

При псевдогіпопаратиреоїдизмі, що розвинувся після оперативного лікування щитовидної залози, необхідно припинити застосування препарату до відновлення функцій паращитовидних залоз для попередження інтоксикації вітаміном D.

Протягом довготривалого лікування дозами, що перевищують 1000 МО вітаміну D_3, рекомендується контролювати рівні кальцію, фосфатів і цукру у сироватці крові та в сечі, а також перевіряти функцію нирок шляхом визначення концентрації креатиніну в сироватці крові. Таке спостереження є особливо важливим для пацієнтів літнього віку та під час супутнього лікування серцевими глікозидами або діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Це також стосується пацієнтів зі схильністю до утворення кальційвмісних каменів у нирках.

Для окремих пацієнтів рекомендується розглянути можливість додаткового введення препарату кальцію. Препарати, що містять кальцій, слід застосовувати під ретельним медичним спостереженням для попередження гіперкальціємії. Не приймати лікарський засіб одночасно з високими дозами кальцію.

Діти. Добову потребу дитини у вітаміні D і спосіб його застосування слід визначати індивідуально і кожен раз переглядати під час періодичних досліджень.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Слід з обережністю застосовувати препарат вагітним та жінкам, які годують груддю.

Достатнє надходження вітаміну D необхідне у період вагітності або годування груддю. Слід контролювати надходження вітаміну D до організму.

Вагітність. Дані про застосування холекальциферолу у період вагітності обмежені.

Наразі немає даних про існування ризиків при застосуванні максимальної добової дози 600 МО вітаміну D_3. Проте вітамін D_3 рекомендується з обережністю застосовувати вагітним лише у разі його недостатності та за нагальної потреби з неухильним дотриманням рекомендованого дозування. Добова доза не має перевищувати 500 МО, якщо лікар не призначив інакше.

Слід уникати довготривалого застосування високих доз вітаміну D у період вагітності, оскільки тривала гіперкальціємія, що виникає в результаті, може негативно вплинути на фізичний та психічний розвиток, може спричинити надклапанний аортальний стеноз та ретинопатію у дитини.

Годування груддю. Вітамін D та його метаболіти проникають у грудне молоко. Випадків передозування у новонароджених, які знаходяться на грудному годуванні, не спостерігалося. Проте це слід враховувати у разі додаткового призначення дитині вітаміну D.

Фертильність. У дослідженнях впливу холекальциферолу на репродуктивну функцію та фертильність у тварин жодних ефектів не спостерігалося. Співвідношення потенційної користі і ризику для людей залишається невідомим.

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

Лікарський засіб не впливає або чинить незначний вплив на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування. Для перорального застосування дорослим та дітям віком від 12 років. Приймати таблетку, ковтаючи цілою та запиваючи достатньою кількістю води, бажано під час основного прийому їжі.

Дозування. Дозування вітаміну D залежить від тяжкості захворювання, а також від реакції пацієнта на лікування. Дозу призначає лікар у кожному окремому випадку. При застосуванні доз понад 1000 МО вітаміну D_3 на добу, а також при безперервному чи довготривалому лікуванні слід регулярно контролювати рівень креатиніну у крові та рівень кальцію в сироватці крові і сечі, а також функцію нирок. При необхідності дозу слід відкоригувати залежно від концентрації кальцію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривалість лікування залежить від перебігу і тяжкості захворювання і визначається лікарем індивідуально.

Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей віком від 12 років і дорослих з високим ризиком його розвитку, які не мають розладів всмоктування: 500*–1000 МО вітаміну D_3 на добу.

Профілактика дефіциту вітаміну D у дорослих при мальабсорбції: дозу визначає індивідуально

лікар. Загальна рекомендована доза становить 3000–5000 МО вітаміну D_3 на добу.

Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D: 1000 МО вітаміну D_3 на добу або 5600 МО вітаміну D_3 щотижня у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це потрібно.

Лікування гіпопаратиреозу у дорослих: рекомендована доза залежить від рівня кальцію сироватки крові та становить 10000–20000 МО вітаміну D_3 на добу або навіть більше.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна, проте слід брати до уваги функцію нирок.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Вітамін D_3 слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легким та помірним порушенням функції нирок.

Протипоказано застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки. Корекція дози не потрібна.

*застосовувати препарати холекальциферолу в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

Діти. Застосовувати дітям віком від 12 років для профілактики дефіциту вітаміну D з високим ризиком його розвитку, які не мають розладів всмоктування.

Дітям віком до 12 років (починаючи з 2 тижня життя) можливо застосовувати лікарський засіб «Вітамін D_3», краплі оральні, розчин, 15000 МО/мл.

Передозування.

Вітамін D_3 регулює метаболізм кальцію та фосфатів, після передозування виникають гіперкальціємія, гіперкальціурія, ниркові кальцидати та ураження кісток, а також зміни з боку серцево-судинної системи. Гіперкальціємія виникає після застосування 50000–100000 МО вітаміну D_3 на добу.

Симптоми передозування. Гостре та хронічне передозування вітаміну D_3 може спричинити гіперкальціємію, яка може стати стійкою і загрозливою для життя. Симптоми можуть бути нехарактерними і проявлятися у вигляді серцевої аритмії, спраги, зневоднення, адинамії та порушення свідомості. Крім того, хронічне передозування може призвести до відкладання кальцію у кровоносних судинах і тканинах.

Окрім збільшення вмісту фосфору в сироватці крові та в сечі, передозування також може викликати гіперкальціємічний синдром, який згодом призводить до відкладання кальцію в тканинах і, зокрема, в нирках (нефролітіаз, нефрокальциноз, ниркова недостатність), а також у кровоносних судинах.

Симптоми інтоксикації є не дуже характерними і проявляються як м’язова слабкість, втрата апетиту, нудота, блювання, початкова часта діарея, яка змінюється запором, анорексія, задишка, головний біль, міалгія, артралгія, м’язова слабкість та постійна сонливість, аритмія,

азотемія, полідипсія та поліурія, а також (на передтермінальній стадії) зневоднення організму, фоточутливість, панкреатит, ринорея, гіпертермія, зниження лібідо, кон'юнктивіт, гіперхолестеринемія, підвищення активності трансаміназ, артеріальна гіпертензія, уремія. Частими симптомами є біль у м'язах і суглобах.

Розвивається порушення функції нирок з альбумінурією, еритроцитурією та поліурією, підвищеною втратою калію, гіпостенурією, ніктурією та підвищенням артеріального тиску середнього ступеня.

У тяжких випадках можливе помутніння рогівки, рідше — набряк сосочка зорового нерва, запалення райдужної оболонки аж до розвитку катаракти.

Можуть утворитися конкременти у нирках, вапнування у м'яких тканинах, таких як кровоносні судини, серце, легені та шкіра.

Рідко розвивається холестатична жовтяниця.

Характерними порушеннями біохімічних показників є гіперкальціємія, гіперкальціурія та підвищення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові.

Лікування. Поява симптомів хронічного передозування вітаміну D може вимагати проведення форсованого діурезу, а також введення глюкокортикоїдів і кальцитоніну.

У разі передозування необхідно вжити заходів для усунення часто хронічної та потенційно небезпечної для життя гіперкальціємії.

Насамперед необхідно припинити прийом вітаміну D_3; нормалізація рівня кальцію при гіперкальціємії, що виникла в результаті інтоксикації вітаміном D, триває декілька тижнів.

Залежно від ступеня гіперкальціємії можна застосовувати дієту без кальцію або з низьким вмістом кальцію, а також рекомендоване вживання великої кількості рідини, форсований діурез за допомогою фуросеміду, введення глюкокортикоїдів і кальцитоніну.

При нормальній функції нирок рівень кальцію у більшості випадків можна зменшити шляхом інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду (3–6 літрів протягом 24 годин) з додаванням фуросеміду, у деяких випадках також рекомендоване введення натрію едетату у дозі 15 мг/кг маси тіла/год з постійним контролем рівня кальцію та ЕКГ. Проте при олігоанурії необхідно провести гемодіаліз (за допомогою безкальцієвого діалізату).

Відомого специфічного антидоту не існує.

Пацієнтам, яким проводять тривале лікування вітаміном D у більш високих дозах, рекомендовано повідомити про симптоми можливого передозування (нудота, блювання, початкова часта діарея, яка змінюється запором, анорексія, запаморочення, головний біль, міалгія, артралгія, м'язова слабкість, сонливість, азотемія, полідипсія та поліурія).

Побічні реакції.

Як правило, побічні реакції не спостерігаються при прийомі у рекомендованих дозах.

У разі індивідуальної чутливості до препарату, що відзначається рідко, або у результаті

застосування дуже високих доз протягом довготривалого періоду може проявитися гіпервітаміноз D.

Нижче наведено побічні реакції за системами органів і за частотою виникнення.

Системи органів (за класифікацією MedDRA)	Частота побічних ефектів		
	Нечасто (від ≥1/1000 до <1/100)	Рідко (від ≥1/10000 до <1/1000)	Невідома частота (не можна оцінити на підставі наявних даних)
З боку серцево-судинної системи			Аритмія, артеріальна гіпертензія.
З боку травного тракту			Запор, метеоризм, нудота, абдомінальний біль, діарея, втрата апетиту, блювання, сухість у ротовій порожнині, диспепсія, панкреатит.
З боку нервової системи			Головний біль, сонливість, порушення психіки, депресія.
З боку сечовидільної системи			Підвищення рівня кальцію в крові і/або сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, уремія, поліурія.
З боку шкіри		Реакції гіперчутливості, у т. ч. кропив'янка, висипання, свербіж.	
З боку скелетно-м'язової системи			Міалгія, артралгія, м'язова слабкість.
З боку органів зору			Кон'юнктивіт, фоточутливість.
З боку обміну речовин	Гіперкальціємія та гіперкальціурія.		Гіперхолестеринемія, втрата маси тіла, полідипсія, посилене потовиділення.
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, такі як ангіоневротичний набряк або набряк гортані.
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення активності амінотрансфераз.
З боку психіки			Зниження лібідо.

Також надходили повідомлення про виникнення ринореї, гіпертермії.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 30 (10×3) у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.