

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аквадетрим

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Аквадетрим

Международное непатентованное наименование: Колекальциферол

Лекарственная форма: таблетки растворимые

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: витамин D₃ сухой – 10 мг/20 мг (соответствует 1000 МЕ / 2000 МЕ колекальциферола) [*действующее вещество:* колекальциферол; *вспомогательные вещества:* крахмал модифицированный, сахароза, натрия аскорбат кристаллический, триглицериды со средней длиной цепи, кремния диоксид, all-*rac*-альфа-токоферол];

вспомогательные вещества: маннитол, натрия бензоат.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской, на одной стороне таблетки 1000 МЕ имеют риску, таблетки 2000 МЕ - крестообразную риску.

Фармакотерапевтическая группа: Витамины. 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), IGFBR (связывающий белок инсулинподобного фактора роста; усиливает действие инсулинподобного фактора роста), FGF23 и FGFR23 (фактор роста фибробластов 23; регулируют уровни кальция, фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов), TGFBR1 (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 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 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 пролиферативным 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 под действием витамина D. 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

Абсорбция

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.

Колекальциферол (витамин D₃) при пероральном приеме практически полностью всасывается (80 %) в тонкой кишке. После однократного перорального приема колекальциферола максимальная концентрация 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 часов, после чего концентрация несколько снижается, сохраняясь длительное время на постоянном уровне. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Концентрация в сыворотке крови неактивного метаболита 25-гидроксикальциферола (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.

Колекальциферол проникает через плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

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-гидроксикальциферола (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-гидроксиколекальциферола (1,25(OH)₂D₃, кальцитриол).

Элиминация

25(OH)D₃ медленно выводится с периодом полувыведения около 50 дней. Основным путем выведения колекальциферола, а также его метаболитов является желчь (кал), и не менее 2 % указанных веществ выделяется почками.

Показания к применению

Лечение и профилактика дефицита и недостаточности витамина D и состояний, вызванных дефицитом витамина D у взрослых и детей старше 4 недель.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, гиперкальциемия, гиперкальциурия, кальциевый нефроуролитиаз (в т. ч. в анамнезе), псевдогипопаратиреоз, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Прием дополнительных количеств колекальциферола и кальция (например, в составе других препаратов), при нарушениях экскреции кальция и фосфатов с мочой.

Состояние иммобилизации, атеросклероз.

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, производные бензотиазидина, а также, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих сердечные гликозиды.

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

Во время беременности и в период грудного вскармливания требуется адекватное потребление витамина D₃.

Беременность

Во время беременности следует избегать превышения рекомендованных доз витамина D₃, т.к. гиперкальциемия может привести к задержке умственного и физического развития плода, особым формам аортального стеноза и ретинопатии у детей.

Суточные дозы до 500 МЕ/сут

В настоящее время риск применения препарата в указанном диапазоне доз неизвестен.

Суточные дозы, превышающие 500 МЕ/сут

Препарат следует применять в период беременности только в случае явной необходимости и только в точных дозах, которые требуются для восполнения дефицита витамина D₃.

Лактация

Витамин D₃ и его метаболиты проникают в грудное молоко. Передозировка у новорожденных в период грудного вскармливания не отмечалась.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетку растворить в воде комнатной температуры (количество воды не менее 15 мл – 1 столовая ложка). Растворение таблетки занимает некоторое время (около 1-2 минут).

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

Профилактические дозы:

- доношенные новорожденные с 4-х недель жизни до 2-3 лет при правильном уходе и достаточном пребывании на свежем воздухе: 500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

- недоношенные дети с 4-х недель жизни, близнецы, младенцы, находящиеся в плохих жизненных условиях: 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) – 1500 МЕ (1½ таблетки 1000 МЕ или ¾ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

В летнее время года можно ограничить дозу до 500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

- у взрослых здоровых лиц без нарушений всасывания, включая лиц пожилого возраста: 500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) – 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

- у взрослых пациентов при синдроме мальабсорбции (за исключением пациентов с глюкозно-галактозной мальабсорбцией): 3000 МЕ (3 таблетки 1000 МЕ или 1½ таблетки 2000 МЕ) – 5000 МЕ (5 таблеток 1000 МЕ или 2½ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

- у детей и подростков от 3 до 18 лет с выявленным высоким риском дефицита витамина D: 500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) – 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

- беременные женщины: ежедневная доза 500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) витамина D3 на время всего периода беременности, либо прием 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) в сутки, начиная с 28 недели беременности.

- в постменопаузальном периоде 500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) – 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

Терапевтические дозы:

- *при рахите:* ежедневно 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) – 5000 МЕ (5 таблеток 1000 МЕ или 2½ таблетки 2000 МЕ), 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 (1 таблетка 1000 МЕ или ½ таблетки 2000 МЕ) в течение 3-5 дней. Затем, при хорошей переносимости, дозу повышают до индивидуальной лечебной дозы (чаще всего 3000 МЕ (3 таблетки 1000 МЕ или 1½ таблетки 2000 МЕ)). Доза 5000 МЕ (5 таблеток 1000 МЕ или 2½ таблетки 2000 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.

- *при комплексном лечении постменопаузального остеопороза:*

500 МЕ (½ таблетки 1000 МЕ или ¼ таблетки 2000 МЕ) – 1000 МЕ (1 таблетка 1000 МЕ или

½ таблетки 2000 МЕ) в сутки.

- Для поддержания адекватного уровня концентрации витамина D в крови (> 30 нг/мл 25(OH)D) – 2000 МЕ (2 таблетки 1000 МЕ или 1 таблетка 2000 МЕ) в сутки.

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

Побочное действие

Классификация частоты нежелательных реакций: нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$), неизвестно (на основании имеющихся данных определить частоту невозможно).

	Частота	Неблагоприятные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек или отек гортани.
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гиперкальциемия или гиперкальциурия.
Желудочно-кишечные нарушения	Неизвестно	Запор, вздутие живота, тошнота, абдоминальная боль, диарея.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Зуд, сыпь, крапивница.

Передозировка

Симптомы передозировки: Порог интоксикации для колекальциферола варьирует между 40 000 и 100 000 МЕ в сутки в течение 1–2 месяцев у взрослых с нормальной функцией паращитовидных желез. У новорожденных и маленьких детей может отмечаться чувствительность к гораздо более низким концентрациям.

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(OH)D₃, кальцидиол). Хроническая передозировка колекальциферолом может привести

к отложению кальция в тканях и паренхиматозных органах, прежде всего в почках (мочекаменная болезнь, нефрокальциноз) и сосудах.

Симптомы носят общий характер и проявляются в виде тошноты, рвоты, также первоначально в виде диареи, позже – в виде запора, потери аппетита, слабости, головной боли, боли в мышцах и суставах, мышечной слабости, азотемии, постоянной сонливости, полидипсии и полиурии и, на завершающей стадии, в виде обезвоживания организма. Передозировка колекальциферола может вызывать изменения ЭКГ, нарушения ритма сердца, панкреатит, почечную недостаточность.

Лечение

Прежде всего необходимо прекратить прием колекальциферола. Для устранения гиперкальциемии, вызванной передозировкой колекальциферола, 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, первоначально – диарея, позже – запор, потеря аппетита, слабость, головная боль, боль в мышцах и суставах, мышечная слабость, постоянная сонливость, полидипсия и полиурия).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 (риск развития аритмии) за счет развития гиперкальциемии. 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 орлистата 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 колекальциферола может повышаться концентрация магния в крови.

На фоне одновременного приема антацидов, содержащих алюминий, и колекальциферола может повышаться концентрация алюминия в крови, что увеличивает риск токсического воздействия алюминия.

Особые указания

Если одновременно назначены другие препараты, содержащие колекальциферол, следует учитывать дозу колекальциферола, содержащегося в препарате Аквадетрим. Дополнительное применение колекальциферола или кальция следует проводить только под наблюдением врача. В этом случае необходимо контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови и моче. У пациентов с почечной недостаточностью, получающих лечение препаратом Аквадетрим, следует контролировать показатели метаболизма 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 бензотиазидина и у иммобилизованных пациентов (риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии). У таких пациентов следует контролировать концентрацию кальция в плазме крови и моче.

Препарат не следует принимать 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.

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

В случае развития гиперкальциурии на фоне лечения препаратом Аквадетрим (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.

При отсутствии воды таблетку можно растворить во рту.

Вспомогательные вещества

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

Данный препарат содержит 16,4 мг и 32,8 мг натрия на 1 таблетку растворимую 1000 МЕ и 2000 МЕ соответственно. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Препарат Аквадетрим содержит маннитол, который может оказывать слабое слабительное действие.

Дети

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять транспортным средством и работу с механизмами не проводились.

Форма выпуска

Таблетки растворимые 1000 МЕ, 2000 МЕ.

По 6, 8 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и

комбинированного материала ОПА/АЛ/ПВХ.

5 контурных ячейковых упаковок по 6 таблеток, 4 контурные ячейковые упаковки по 8 таблеток, или 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Держатель регистрационного удостоверения

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Производитель

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29,
стр. 3, 4.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.