

Инструкция по применению препарата

Фортедетрим

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-006050

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Фортедетрим

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: колекальциферол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ:

1 капсула (2000 МЕ) содержит:

Действующее вещество: колекальциферол 2000 МЕ (0,05 мг);

Вспомогательные вещества: афлоровое масло рафинированное;

Капсула: желатин, глицерол, вода очищенная.

Капсула (4000 МЕ) содержит:

Действующее вещество: колекальциферол 4000 МЕ (0,10 мг);

Вспомогательные вещества: сафлоровое масло рафинированное;

Капсула: желатин, глицерол, вода очищенная.

1 капсула (10000 МЕ) содержит:

Действующее вещество: колекальциферол 10000 МЕ (0,25 мг);

Вспомогательные вещества: сафлоровое масло рафинированное;

Капсула: желатин, глицерол, вода очищенная.

ОПИСАНИЕ:

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы светло-желтого цвета со швом, заполненные прозрачной светло-желтой жидкостью.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Кальциево-фосфорного обмена регулятор.

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 инсулинподобного фактора роста; усиливает действие инсулинподобного фактора роста), FGF23 и FGFR23 (фактор роста фибробластов 23; регулируют уровни кальция, фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов), TGFB1 (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 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 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

Всасывание

Колекальциферол (витамин D3) при пероральном приеме практически полностью всасывается (80%) в тонкой кишке. Максимальная концентрация в тканях достигается через 4-5 часов, после чего концентрация несколько снижается, сохраняясь длительное время на постоянном уровне. 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 кишечнo-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.

Метаболизм

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. Колекальциферол проникает через плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Капсулы 2000 ME, 4000 ME и 10000 ME.

Лечение и профилактика дефицита и недостаточности витамина D и состояний, вызванных дефицитом витамина D у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- Гиперкальциемия и (или) гиперкальциурия;
- Мочекаменная болезнь (образование кальциевых оксалатных камней);
- Гипервитаминоз D;
- Псевдогипопаратиреоз;
- Саркоидоз;
- Активная форма туберкулеза легких;
- Тяжелая почечная недостаточность;
- Беременность и период грудного вскармливания (в данных дозировках);
- Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата Фортедетрим в период беременности и грудного вскармливания не рекомендуется в данных дозировках в связи с превышением рекомендуемой суточной дозой 1000 МЕ. Во время беременности и в период грудного вскармливания рекомендуется применение препаратов колекальциферола в более низких дозах, например, Аквадетрим.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Капсулы следует принимать внутрь, проглатывая целиком и запивая водой, желательно во время основного приема пищи.

Капсулы 2000 МЕ и 4000 МЕ

- Лечение дефицита витамина D (уровень 25(OH)D $\leq$ 20 нг/мл) у взрослых – 8000 МЕ (4 капсулы 2000 МЕ или 2 капсулы 4000 МЕ) в сутки в течение 8 недель,
- Лечение недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D – 20-29 нг/мл) у взрослых – 8000 МЕ (4 капсулы 2000 МЕ или 2 капсулы 4000 МЕ) в сутки в течение 4 недель,
- Поддержание нормального уровня витамина D (уровень 25(OH)D $\geq$ 30 нг/мл) у взрослых – 2000 МЕ (1 капсула) в сутки.

Капсулы 10000 МЕ

- Лечение дефицита витамина D (уровень 25(OH)D $\leq$ 20 нг/мл) у взрослых – 50 000 МЕ (5 капсул 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 8 недель,
- Лечение недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D – 20-29 нг/мл) у взрослых – 50 000 МЕ (5 капсул 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 4 недель,

- Поддержание нормального уровня витамина D (уровень 25(OH)D ≥ 30 нг/мл) у взрослых– 10000 МЕ (1 капсула) 1 раз в неделю.

При длительном лечении следует регулярно определять концентрацию кальция в крови и моче, а также определять функцию почек путем измерения сывороточной концентрации креатинина. При необходимости доза должна быть скорректирована с учетом концентрации кальция в сыворотке крови.

Заболевания печени

Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Препарат не должен назначаться пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

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).

Класс системы органов	Частота	Неблагоприятные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек или отек гортани.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Гиперкальциемия или гиперкальциурия.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Неизвестно	Запор, вздутие живота, тошнота, абдоминальная боль, диарея.
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Редко	Зуд, сыпь, крапивница.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

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 колекальциферолом может вызывать изменения ЭКГ, нарушения ритма сердца, панкреатит, почечную недостаточность.

Лечение передозировки

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, 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 Фортедетрим. 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 Фортедетрим, 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 бензотиазида 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 Фортедетрим 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 гиперкальциемии на фоне лечения препаратом Фортедетрим (концентрация кальция в крови превышает 7,5 ммоль/24 ч (300 мг/24 ч) или наличия признаков нарушения функции почек дозу препарата необходимо снизить или приостановить лечение.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 2000 МЕ, 4000 МЕ, 10000 МЕ.

По 15 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

Дозировка 2000 МЕ, 4000 МЕ:

По 2, 4 или 6 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Дозировка 10000 МЕ:

По 2 или 4 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Медана Фарма Акционерное Общество

98-200 Серадз, ул. Польской Организации Войсковой 57, Польша.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.