

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Девалам

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008425-110822

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Девилам

Международное непатентованное наименование: колекальциферол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

5000 ME:

Действующее вещество: Сухой Витамин D3 (марка 100 CWS) 5000 ME (эквивалентно 0,125 мг колекальциферола) – 50,0 мг, состоящий из: желатин гидролизированный – 19,0 мг, сахароза – 19,0 мг, крахмал кукурузный – 8,025 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное – 3,75 мг, колекальциферол (Витамин D3) – 0,125 мг, dl-Альфа-токоферол – 0,1 мг;

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза PH102 – 151,0 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный – 3,0 мг, дикальция фосфат безводный – 58,25 мг, магния стеарат – 2,5 мг, кроскармеллоза натрия – 8,75 мг;

Пленочная оболочка: Сепифилм LP014 прозрачный, состоящий из: гидроксипропилметилцеллюлоза – 6,1 мг; микрокристаллическая целлюлоза – 1,05 мг; стеариновая кислота – 1,1 мг; Сеписперс сухой 5047 красный, состоящий из: гидроксипропилметилцеллюлоза – 3,2 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 0,65 мг, титана диоксид (E 171) – 0,65 мг, краситель железа оксид красный (E 172) – 1,0 мг; чёрная краска Опакод S-1-17823, состоящая из: шеллак глазуревидный – 44,467 %, изопропанол (изопропиловый спирт) – 26,882 %, краситель железа оксид черный (E 172) – 23,409 %, бутанол (н-бутиловый спирт) – 2,242 %, пропиленгликоль (E 1520) – 2,0 %, аммиак водный (E 527) – 1,0 %.

10000 ME:

Действующее вещество: Сухой Витамин D3 (марка 100 CWS) 10000 ME (эквивалентно 0,25 мг колекальциферола) – 100,0 мг, состоящий из: желатин гидролизированный – 38,0 мг, сахароза – 38,0 мг, крахмал кукурузный – 16,05 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное – 7,5 мг, колекальциферол (Витамин D3) – 0,25 мг, dl-Альфа-токоферол – 0,2 мг;

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза РН102 – 232,5 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный – 5,0 мг, дикальция фосфат безводный – 92,5 мг, магния стеарат – 5,0 мг, кроскармеллоза натрия – 12,0 мг;

Пленочная оболочка: Сепифилм LP014 прозрачный, состоящий из: гидроксипропилметилцеллюлоза – 10,0 мг; микрокристаллическая целлюлоза – 1,7 мг; стеариновая кислота – 1,8 мг; Сеписперс сухой 5047 красный, состоящий из: гидроксипропилметилцеллюлоза – 4,8 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 1,1 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,1 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) – 1,5 мг; чёрная краска Опакод S-1-17823, состоящая из: шеллак глазуревидный – 44,467 %, изопропанол (изопропиловый спирт) – 26,882 %, краситель железа оксид черный (Е 172) – 23,409 %, бутанол (н-бутиловый спирт) – 2,242 %, пропиленгликоль (Е 1520) – 2,0 %, аммиак водный (Е 527) – 1,0 %.

50000 МЕ:

Действующее вещество: Сухой Витамин D3 (марка 100 CWS) 50000 МЕ (эквивалентно 1,25 мг колекальциферола) – 500,0 мг, состоящий из: желатин гидролизированный – 190,0 мг, сахара – 190,0 мг, крахмал кукурузный – 80,25 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное – 37,5 мг, колекальциферол (Витамин D3) – 1,25 мг, dl-Альфа-токоферол – 1,0 мг;

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза РН102 – 290,0 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный – 10,0 мг, дикальция фосфат безводный – 130,0 мг, магния стеарат – 10,0 мг, кроскармеллоза натрия – 45,0 мг;

Пленочная оболочка: Сепифилм LP014 прозрачный, состоящий из: гидроксипропилметилцеллюлоза – 22,5 мг; микрокристаллическая целлюлоза – 3,0 мг; стеариновая кислота – 4,5 мг; Сеписперс сухой 5047 красный, состоящий из: гидроксипропилметилцеллюлоза – 12,0 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 2,0 мг, титана диоксид (Е 171) – 3,0 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) – 3,0 мг.

Описание:

5000 МЕ:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета, с надписью «D5K» на одной стороне.

10000 МЕ:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета, с надписью «D10K» на одной стороне.

50000 МЕ:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: кальциево-фосфорного обмена регулятор.

Код АТХ: A11CC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Колекальциферол 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 АД, 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 ЛПНП), INSR (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток).

Колекальциферол является активным антирахитическим фактором. Самой важной функцией колекальциферола 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 остеопорозу, 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.

Установлено, что витамин D является важным звеном гомеостаза иммунной системы: предотвращает аутоиммунные заболевания (в т.ч. сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные болезни кишечника). Витамин D обладает антипролиферативным и продифференцирующим эффектами, которые обуславливают онкопротекторное 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 т.ч. инсультов. В исследованиях на экспериментальных моделях болезни Альцгеймера показано, что колекальциферол 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

Колекальциферол (витамин D3) при пероральном приеме практически полностью всасывается (80 %) в тонкой кишке. После однократного приема внутрь 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. $C_{\max}$ 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-гидроксикальциферола (25(OH)D3, кальцидиол) может быть увеличена в течение нескольких месяцев после приема колекальциферола в больших дозах. Гиперкальциемия, вызванная передозировкой, может сохраняться в течение нескольких недель. Колекальциферол преодолевает плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

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).

Выведение

25(OH)D3 медленно выводится с $T_{1/2}$ 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

Для дозировки 5000 МЕ:

Профилактика дефицита витамина D у взрослых пациентов при синдроме мальабсорбции (за исключением пациентов с глюкозо-галактозной мальабсорбцией).

Для дозировки 10000 МЕ:

Лечение дефицита и недостаточности витамина D у взрослых.

Лечение гипопаратиреоза у взрослых.

Для дозировки 50000 МЕ:

Лечение дефицита и недостаточности витамина D у взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к витамину D или компонентам препарата.
- Гипервитаминоз D.
- Почечная остеодистрофия с гиперфосфатемией.
- Гиперкальциемия и/или гиперкальциурия.
- Мочекаменная болезнь (образование кальциевых оксалатных камней).
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Псевдогипопаратиреоз.
- Саркоидоз.
- Активная форма туберкулеза легких.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Прием колекальциферола и кальция в составе других препаратов; при нарушениях экскреции кальция и фосфатов с мочой; при лечении иммобилизованных пациентов; при одновременном приеме тиазидных диуретиков, а также сердечных гликозидов (особенно гликозидов наперстянки); при одновременном приеме производных бензотиадиазина; у пациентов с атеросклерозом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата в период беременности и грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат принимается независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком (не разжёвывая) и запивать водой.

Если врач не назначил иначе, препарат следует принимать в указанных ниже дозах.

Лечение дефицита и недостаточности витамина D

Для лечения дефицита витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D} \leq 20$ нг/мл) у взрослых необходимо принимать по 50000 МЕ (1 таблетка с дозировкой 50000 МЕ или 5 таблеток с дозировкой 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 8 недель.

Для лечения недостаточности витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D}$ 20-29 нг/мл) у взрослых необходимо принимать по 50000 МЕ (1 таблетка с дозировкой 50000 МЕ или 5 таблеток с дозировкой 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Для поддержания нормального уровня витамина D (уровень 25(OH)D $\geq$ 30 нг/мл) у взрослых необходимо принимать по 10000 МЕ (1 таблетка с дозировкой 10000 МЕ) 1 раз в неделю.

При длительном лечении следует регулярно оценивать уровень маркеров фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза) и функцию почек (креатинин сыворотки).

Профилактика дефицита витамина D у взрослых пациентов при синдроме мальабсорбции (за исключением пациентов с глюкозо-галактозной мальабсорбцией)

По 5000 МЕ (1 таблетка с дозировкой 5000 МЕ) в сутки.

Лечение гипопаратиреоза

Доза препарата должна быть подобрана врачом индивидуально. В зависимости от концентрации кальция в крови назначают по 10000-20000 МЕ (по 1-2 таблетки с дозировкой 10000 МЕ) в сутки. Концентрацию кальция в крови следует определять в течение 4-6 недель, затем каждые 3-6 месяцев, при необходимости – проводить коррекцию дозы в соответствии с уровнем кальция в крови.

Побочное действие

Возможные нежелательные реакции при применении препарата распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ.

Частота определяется как: нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) неизвестно (невозможно оценить по имеющейся информации).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, отек гортани.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: гиперкальциемия, гиперкальциурия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головная боль.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: нарушение ритма сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: обострение туберкулезного процесса в легких.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: снижение аппетита, запор, метеоризм, тошнота, боль в животе, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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: нарушение функции почек, полиурия.

При появлении перечисленных нежелательных реакций, а также реакций, не указанных в инструкции, пациенту рекомендуется обратиться к своему лечащему врачу.

Передозировка

Симптомы

Острая передозировка колекальциферола

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, белка, лейкоцитов), повышение артериального давления, кожный зуд, фоточувствительность глаз, гиперемия конъюнктивы, аритмия, сонливость, миалгия, тошнота, рвота, панкреатит, гастралгия, снижение веса, редко – психоз, изменения настроения.

Хроническая передозировка колекальциферола

Возникает при приеме колекальциферола в дозах для взрослых 20000-60000 МЕ/сут в течение нескольких недель или месяцев и проявляется следующими симптомами: кальциноз мягких тканей, почек, легких, кровеносных сосудов, артериальная гипертензия, почечная и хроническая сердечная недостаточность (наиболее часто возникают при присоединении гиперфосфатемии к гиперкальциемии).

Лечение

При появлении вышеописанных симптомов следует прекратить прием 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, назначение глюкокортикостероидов, кальцитонина. При адекватной функции почек уровень кальция может быть значительно снижен путем инфузии изотонического раствора натрия хлорида (3-6 л в течение 24 ч) с добавлением фуросемида и, в некоторых случаях, натрия эдетата в дозе 15 мг/кг/ч, при одновременном постоянном мониторинге уровня кальция и параметров электрокардиограммы. При

олигоанурии необходимо проведение гемодиализа (диализат без содержания кальция). Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием противосудорожных лекарственных препаратов (например, фенитоин) или барбитуратов (и, возможно, других лекарственных средств, которые вызывают индукцию печеночных ферментов) может уменьшить эффективность колекальциферола за счет увеличения скорости биотрансформации колекальциферола в неактивные метаболиты.

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

При гипервитаминозе витамина D возможно усиление действия сердечных гликозидов и повышение риска развития аритмии, обусловленной гиперкальциемией. В таких случаях целесообразны контроль концентрации кальция в крови, параметров электрокардиограммы, а также коррекция дозы сердечного гликозида. Одновременное применение глюкокортикостероидов может снижать эффективность колекальциферола.

Длительное одновременное применение антацидных средств, содержащих алюминий и/или магний, и колекальциферола может способствовать повышению концентрации алюминия и/или 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 жирорастворимых витаминов в желудочно-кишечном тракте, что требует повышения их дозы.

Лекарственные препараты, содержащие высокие концентрации кальция и фосфора, увеличивают риск развития гиперфосфатемии.

При одновременном применении колекальциферола с натрия фторидом интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч; с пероральными формами тетрациклинов – не менее 3 ч. 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. Колекальциферол является антагонистом препаратов, применяемых при гиперкальциемии: кальцитонин, этидронат, памидронат, пликамицин, галлия нитрат.

Изониазид и рифампицин способны снижать эффективность колекальциферола из-за увеличения скорости его биотрансформации.

Особые указания

Если одновременно назначены другие препараты, содержащие колекальциферол, следует учитывать дозу колекальциферола, содержащегося в препарате Девилам. Дополнительное применение колекальциферола или кальция возможно только под наблюдением врача. В этом случае необходимо контролировать концентрацию кальция в крови и моче. У пациентов с почечной недостаточностью, получающих лечение препаратом Девилам, 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 бензотиадиазина 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 дозу.

При длительном лечении препаратом Девилам следует контролировать концентрацию кальция в 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 Девилам (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 транспортными средствами и работу с механизмами не проводились.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

5000 ME и 10000 ME:

По 15 или 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПВХ/ПВДХ-алюминий блистере, по 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению упаковано в картонную пачку.

50000 ME:

По 8 или 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в ПВХ/алюминий блистере, по

одному блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению упаковано в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЛАМИРА ЛЛП/ LAMYRA LLP, Великобритания.

Скоттиш Провайдер Хаус, 1-й этаж, 76-80 Колледж Роуд, Харроу, Мидлсекс, Англия, HA1 1BQ.

E-mail: info@lamyra.org

Сайт: www.lamyra.org

Производитель

Квест Витаминс Мидл Ист ФЗЕ, Дубай, ОАЭ/ Quest Vitamins Middle East FZE, Dubai, U.A.E.
(Участок S20708A, Джебель Али Свободная Экономическая зона п/я №17836, Дубай, ОАЭ/
Plot S20708A, Jebel-Ali Free Zone Box №17836, Dubai, U.A.E).

Организация, принимающая претензии от потребителей

Общество с ограниченной ответственностью «РегМед проф.»

119607, г. Москва, ул. Раменки, 9-3-505

E-mail: regmed@regmed.biz

Генеральный директор
ООО «РегМед проф.»

