

## **Склад**

*діюча речовина:* холекальциферол;

1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 25 мкг, що відповідає 1000 МО вітаміну D<sub>3</sub>;

*допоміжні речовини:* all-гас-альфа-токоферол, крохмаль кукурудзяний модифікований, тригліцериди середнього ланцюга, натрію аскорбат кристалічний, сахароза, кремнію діоксид, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого кольору, довгасті таблетки з рискою з обох боків. Таблетка може бути поділена навпіл.

## **Фармакотерапевтична група**

Вітаміни. Вітамін D та аналоги. Холекальциферол.

Код АТХ А11С С05.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Холекальциферол (вітамін D<sub>3</sub>) синтезується в шкірі під впливом УФ-променів із 7-дегідрохолестеролу та перетворюється на його біологічно активну форму (1,25-дигідроксихолекальциферол) у результаті двох етапів гідроксилювання: спочатку в печінці (положення 25), а потім у тканинах нирок (положення 1). Разом з паратиреоїдним гормоном (ПТГ) та кальцитоніном 1,25-дигідроксихолекальциферол відіграє важливу роль у регулюванні кальцієво-фосфатного балансу. У своїй біологічно активній формі вітамін D<sub>3</sub> стимулює всмоктування кальцію в кишечнику, включення кальцію в остеоїд та вивільнення кальцію з кісткової тканини. У разі дефіциту вітаміну D не відбувається кальцифікації скелета (рахіт) або відбувається декальцинація кісток (остеомаліяція).

Дефіцит кальцію та/або вітаміну D індукує оборотну підвищену секрецію ПТГ. Цей вторинний гіперпаратиреоз спричиняє підвищення метаболізму кісткової тканини, що може призвести до ламкості та переломів кісток

З точки зору його утворення, фізіологічної регуляції та механізму дії вітамін D<sub>3</sub> можна розглядати як прекурсор стероїдного гормону.

Додатково до фізіологічного утворення в шкірі холекальциферол може надходити з їжею або як лікарський засіб. В останньому випадку можливе передозування та інтоксикації, оскільки фізіологічно препарат не пригнічує синтез вітаміну D в шкірі.

Ергокальциферол (вітамін D<sub>2</sub>) виробляється в рослинах. У людини він метаболічно активується подібно до холекальциферолу. Ергокальциферол виявляє однакові ефекти відносно холекальциферолу як якісно, так і кількісно.

*Фармакокінетика.*

### Абсорбція

Вітамін D майже повністю засвоюється з їжі разом з харчовими ліпідами та жовчними кислотами. Більш високі дози всмоктуються приблизно на дві третини.

### Розподіл та біотрансформація

Холекальциферол та його метаболіти циркулюють у крові, зв'язуючись з білками. У печінці метаболізується мікросомальною гідроксилазою до 25-гідроксихолекальциферолу. Потім він перетворюється в нирках до 1,25-дигідроксихолекальциферолу.

Вітамін D, який не метаболізується, зберігається в м'язовій та жировій тканині і тому має тривалий біологічний період напіввиведення. Після прийому високих доз вітаміну D концентрація 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові може бути підвищеною протягом місяців. Гіперкальціємія, викликана передозуванням, може зберігатися протягом тижнів (див. розділ «Передозування»).

### Виведення

Вітамін D та його метаболіти виводяться з жовчю/фекаліями.

### **Показання**

- Профілактика рахіту та остеомалії у дітей та дорослих.
- Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту.

- Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих.

## **Протипоказання**

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад».
- Гіперкальціємія.
- Гіперкальціурія.
- Гіпервітаміноз D.
- Псевдогіпопаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, існує ризик пролонгованого 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 взаємодії**

### Фенітоїн або барбітурати

У разі одночасного застосування протисудомних препаратів, таких як фенобарбітал, похідні гідантоїну, зокрема фенітоїн, та інших барбітуратів чи примідону, а також, можливо, інших препаратів, що пригнічують активність печінкових ферментів, можливе зниження дії вітаміну D<sub>3</sub> внаслідок метаболічної інактивації, наприклад, у результаті активації системи мікросомальних ферментів.

### Глюкокортикоїди

Через посилення метаболізму вітаміну D його ефект може зменшуватися.

### Рифампіцин

Рифампіцин може знижувати ефективність холекальциферолу внаслідок активації печінкових ферментів.

### Ізоніазид

Ізоніазид може знижувати ефективність холекальциферолу внаслідок пригнічення метаболічної активації холекальциферолу.

### Іонообмінні засоби, проносні засоби, орлістат

Одночасне лікування іонообмінними засобами, наприклад холестираміном чи колестиполом, проносними засобами, наприклад рідким парафіном або речовинами, що порушують абсорбцію жирів, такими як орлістат, може зменшити абсорбцію вітаміну D в шлунково-кишковому тракті.

#### Актиноміцин та імідазол

Цитостатичний препарат актиноміцин та протигрибковий препарат імідазол, перешкоджають активності вітаміну D<sub>3</sub> внаслідок пригнічення перетворення 25-гідроксихолекальциферолу на 1,25-дигідроксихолекальциферол нирковим ферментом 25-гідроксивітамін D-1-гідролазою.

Можуть зменшити конверсію метаболітів вітаміну D і, отже, знизити його ефективність.

#### Метаболіти або аналоги вітаміну D (наприклад кальцитріол)

Необхідно уникати застосування комбінації препарату Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО з метаболітами або аналогами вітаміну D. Одночасне призначення вітаміну D<sub>3</sub> з метаболітами або аналогами вітаміну D можливе лише як виняток і тільки за умови контролю рівня кальцію в сироватці крові (підвищує ризик токсичних ефектів).

#### Тіазидні діуретики

Прийом тіазидних діуретиків може призвести до розвитку гіперкальціємії внаслідок зменшення рівня виведення кальцію нирками. У разі тривалого прийому препарату необхідно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та сечі.

#### Наперстянка (серцеві глікозиди)

Пероральний прийом вітаміну D може посилити ефективність та токсичність серцевих глікозидів внаслідок підвищення рівня кальцію (ризик серцевих аритмій). Слід контролювати стан пацієнтів за допомогою ЕКГ, рівень кальцію в плазмі та сечі, а також, якщо необхідно, рівні дигоксину чи дигітоксину.

#### Антациди, що містять алюміній або магній

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

#### Кетоконазол

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

Лікарські засоби, що містять високі дози кальцію та фосфору

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

Кальцитонін, нітрат галію, бісфосфонати, етидронат, памідронат, плікаміцин

Вітамін D може антагонізувати лікарські засоби, що призначаються при гіперкальціемії, такі як кальцитонін, етидронат, памідронат.

### **Особливості щодо застосування**

При призначенні інших лікарських засобів, що містять вітамін D, слід враховувати дозу вітаміну D препарату Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО. Додаткові препарати вітаміну D або кальцію слід застосовувати тільки під наглядом лікаря для запобігання гіперкальціемії. У таких випадках необхідно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та сечі.

У пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримували Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО, слід контролювати вплив на кальцієво-фосфатний баланс.

Не слід перевищувати рекомендовані дози через ризик виникнення гіпервітамінозу.

У пацієнтів з тяжкими порушенням функції нирок холекальциферол не метаболізується нормальним чином. Отже, таким пацієнтам можуть бути потрібні інші форми вітаміну D.

При застосуванні лікарського засобу у пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок рекомендується контролювати рівень кальцію та фосфатів. Необхідно враховувати ризик кальцифікації м'яких тканин.

Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО не слід призначати, якщо пацієнти схильні до утворення кальцієвмісних каменів у нирках.

Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з порушенням екскреції кальцію та фосфатів у нирках, при лікуванні похідними бензотіадіазину та іммобілізованим пацієнтам (ризик гіперкальціемії, гіперкальціурії). У таких пацієнтів слід контролювати рівень кальцію в плазмі крові та сечі.

Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із саркоїдозом, оскільки існує ризик посилення конверсії вітаміну D у його активні метаболіти. У таких пацієнтів слід контролювати рівень кальцію в плазмі крові та сечі.

Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО не слід застосовувати за наявності псевдогіпопаратиреозу (потреба у вітаміні D може бути знижена іноді до нормальної чутливості до вітаміну D, існує ризик пролонгованого передозування). У таких випадках рекомендовано застосовувати похідні вітаміну D, дози яких легше піддаються корекції.

У пацієнтів з печінковою недостатністю може бути ускладнене печінкове гідроксилування холекальциферолу в 25 ОНД.

#### Немовлята та діти молодшого віку

Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО слід застосовувати з особливою обережністю немовлятам та дітям молодшого віку, оскільки вони можуть не проковтнути таблетки і подавитися. Для таких пацієнтів таблетки бажано розчинити відповідно до інструкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або використовувати краплі.

#### Добові дози, що перевищують 500 МО

Під час тривалого лікування препаратом Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові та сечі та перевіряти функцію нирок шляхом визначення креатиніну в сироватці крові. Такий моніторинг особливо важливий для пацієнтів літнього віку та пацієнтів, які супутньо отримують лікування серцевими глікозидами або діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Це стосується також пацієнтів, які особливо схильні до утворення кальцієвмісних каменів у нирках.

У разі виникнення гіперкальціємії або ознак зниженої функції нирок дозу необхідно зменшити або припинити лікування. В разі розвитку гіперкальціурії (більше 7,5 ммоль, що еквівалентно 300 мг, кальцію/добу) дозу слід зменшити або припинити лікування.

Лікування слід припинити при появі симптомів гіпервітамінозу, таких як втома, нудота, діарея або поліурія. Оскільки такі симптоми не специфічні, слід проконсультуватися з лікарем, щоб визначити, чи можна їх пов'язати з надлишком вітаміну D.

Одна таблетка препарату Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО містить 175 мг сахарози

Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або недостатністю сукрази-ізомальтази не повинні приймати цей препарат. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Одна таблетка препарату Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО містить 68,94 мг лактози моногідрату.

Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Одна таблетка препарату Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО містить менше 1 ммоль натрію (23 мг).

Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

*Щоденне застосування в дозі до 500 МО/добу*

Дотепер при застосуванні препарату у вказаному діапазоні доз ризику невідомі.

Необхідно уникати передозування вітаміном D під час вагітності, оскільки довготривала гіперкальціємія може призвести до уповільнення фізичного та розумового розвитку плода, стенозу аорти і ретинопатії у дітей.

*Щоденне застосування в дозі понад 500 МО/добу*

У період вагітності Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у дозах, що дійсно необхідні для корекції дефіциту вітаміну D.

Необхідно уникати довготривалого передозування вітаміном D через можливий розвиток гіперкальціємії, що може призвести до вад фізичного та розумового розвитку плода, стенозу аорти і ретинопатії у дитини.

Годування груддю

Вітамін D та його метаболіти виділяються у грудне молоко. Випадки передозування серед немовлят не зареєстровані. Однак слід пам'ятати про це

при призначенні дитині додаткового вітаміну D.

### Фертильність

В дослідженнях фертильності із застосуванням холекальциферолу впливу на репродуктивність не спостерігалось. Співвідношення потенційної користі/ризиків для людини невідоме.

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

Не виявлено.

### **Спосіб застосування та дози**

#### Дозування.

*Профілактика рахіту та остеомалачії у дітей та дорослих*

1/2 таблетки Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО на день (еквівалентно 0,0125 мг, або 500 МО, вітаміну D<sub>3</sub>) (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування повинен встановлювати лікар. Зазвичай для профілактики рахіту дітям (недоношеним новонародженим):

- маса тіла яких при народженні > 1500 г, призначають 1/2 таблетки Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО на день (еквівалентно 0,0125 мг, або 500 МО, вітаміну D<sub>3</sub>);
- маса тіла яких при народженні < 1500 г (700–1500 г), призначають 1 таблетку Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО на день (еквівалентно 0,025 мг, або 1000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>)

(див. розділ «Особливості застосування»).

*Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту*

Діти (немовлята) віком 0–12 місяців:

1/2 таблетки Декрістол<sup>®</sup> 1000 МО на день (еквівалентно 0,0125 мг, або 500 МО, вітаміну D<sub>3</sub>) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти, підлітки та дорослі

1/2–1 таблетка Декрістол® 1000 МО на день (еквівалентно 0,0125–0,025 мг, або 500–1000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих*

1 таблетка Декрістол® 1000 МО на день (еквівалентно 0,025 мг, або 1000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>) (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час тривалого застосування лікарського засобу Декрістол® 1000 МО в денних дозах, що перевищують 500 МО, слід регулярно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та сечі та перевіряти функцію нирок шляхом визначення креатиніну в сироватці крові. У разі необхідності слід відкоригувати дозу залежно від рівня кальцію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Альтернативно можна дотримуватися національних рекомендацій щодо дозування для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

### Спосіб застосування

*Немовлята та діти молодшого віку.*

### Профілактика рахіту у немовлят

Немовлята отримують Декрістол® 1000 МО з другого тижня життя до кінця першого року життя. Протягом другого року життя рекомендовано подальше застосування Декрістол® 1000 МО, особливо у зимовий час.

Таблетку розчиняють в чайній ложці з водою або молоком та вводять розчинену таблетку безпосередньо в рот дитині, бажано під час прийому їжі. Таблетка розчиняється за 1–2 хвилини. Для прискорення процесу розчинення ложку слід злегка порухати.

Не рекомендується додавати розчинену таблетку до пляшки для годування дитини або м'якого пюре, оскільки повне введення дози не може бути гарантовано. Однак, якщо таблетки потрібно вводити разом з їжею, її слід спочатку приготувати, а потім дати охолонути перед додаванням таблетки.

При вживанні їжі, збагаченої вітамінами, слід враховувати кількість вмісту в ній вітаміну D.

### *Дорослі*

Таблетки приймають, запиваючи достатньою кількістю води, бажано під час їди.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

При тяжких порушеннях печінкової функції доза повинна бути скоригована лікуючим лікарем (див. також розділ «Особливості застосування»).

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок / гіперкальціемією*

За наявності гіперкальціемії або ознак зниження функції нирок необхідно зменшити дозу або припинити лікування. Якщо з'явиться гіперкальціурія (більше ніж 7,5 ммоль, що відповідає 300 мг кальцію на 24 години), то дозу слід зменшити або припинити лікування.

#### *Особи літнього віку*

Літнім людям із падіннями в анамнезі слід уникати застосування доз, що перевищують 24000 МО на місяць.

#### Для літніх осіб віком > 70 років

При лікуванні вітаміном D за протоколом з навантажувальною дозою також необхідно регулярно перевіряти рівні 25 (ОН) D<sub>3</sub> в сироватці. Лікування слід припинити при рівні  $\geq 50$  нг/мл.

#### *Діти.*

Для профілактики дефіциту вітаміну D застосовують дітям від народження.

Для профілактики рахіту застосовують з другого тижня життя.

## **Передозування**

Вітамін D<sub>3</sub> регулює метаболізм кальцію та фосфатів. У разі передозування виникають гіперкальціемія, гіперкальціурія, ниркові кальцинати та ураження кісток, а також зміни з боку серцево-судинної системи. Гіперкальціемія виникає після застосування 50000–100000 МО вітаміну D<sub>3</sub> на добу.

### Симптоми передозування

Гостре і хронічне передозування вітаміном D<sub>3</sub> може призвести до гіперкальціємії, яка може зберігатися і, можливо, загрожувати життю. Симптоми є нехарактерними і можуть включати серцеві аритмії, спрагу, зневоднення, адинамію та порушення свідомості. Крім того, хронічне передозування може призвести до відкладення кальцію в судинах та тканинах.

Додатково до підвищення рівня фосфору в сироватці крові та сечі передозування також може призвести до синдрому гіперкальціємії, який згодом призводить до відкладення кальцію в тканинах, і особливо в тканинах нирок (нефролітіаз, нефрокальциноз, ниркова недостатність) та судин.

Симптоми інтоксикації є не дуже характерними та проявляються нудотою, блюванням, початковою частою діареєю, що прогресує до запору, анорексією, апатичністю, головним болем, міалгією, артралгією, м'язовою слабкістю та постійною сонливістю, аритмією, азотемією, полідипсією та поліурією, а на передтермінальній стадії – ексікозом. Симптомами інтоксикації також є фоточутливість, панкреатит, ринорея, гіпертермія, зниження лібідо, кон'юнктивіт, гіперхолестеринемія, підвищення активності трансаміназ, артеріальна гіпертензія, уремія. Частими симптомами є біль у м'язах і суглобах.

Стандартними біохімічними показниками є гіперкальціємія, гіперкальціурія та підвищений рівень 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові.

### Лікування

Симптоми хронічного передозування вітаміном D можуть потребувати примусового діурезу, а також прийому глюкокортикоїдів та кальцитоніну.

У разі передозування необхідні заходи для лікування часто хронічної та потенційно небезпечної для життя гіперкальціємії.

Як початковий захід слід припинити прийом препарату з вітаміном D; для нормалізації стану при гіперкальціємії внаслідок інтоксикації вітаміном D необхідно кілька тижнів.

Залежно від ступеня гіперкальціємії можна застосовувати дієту з низьким вмістом кальцію або безкальцієву дієту, рекомендується рясна гідратація, примусовий діурез за допомогою фуросеміду та введення глюкокортикоїдів та кальцитоніну.

За умови нормальної функції нирок інфузії ізотонічного розчину NaCl (3–6 л за 24 години) з фуросемідом і в деяких випадках 15 мг/кг маси тіла/год едетату натрію,

що вводяться під постійним моніторингом рівня кальцію та ЕКГ, демонструють високонадійний ефект зниження рівня кальцію.

Однак при олігоанурії показано проведення гемодіалізу (з діалізатом, що не містить кальцію).

Специфічний антидот невідомий.

Пацієнтів, які перебувають на тривалому лікуванні із застосуванням більш високих доз вітаміну D, рекомендується інформувати про симптоми можливого передозування (нудота, блювання, початкова діарея, що прогресує до запору, анорексія, апатичність, головний біль, міалгія, артралгія, м'язова слабкість, сонливість, азотемія, полідипсія та поліурія).

## **Побічні ефекти**

Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились.

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, наприклад ангіоневротичний набряк або набряк гортані.

Порушення з боку органів зору: кон'юнктивіт, фоточутливість.

Порушення з боку серцево-судинної системи: аритмія, гіпертензія.

Порушення з боку обміну речовин та харчування: гіперхолестеринемія, втрата маси тіла, полідипсія, посилене потовиділення, панкреатит, гіперкальціємія та гіперкальціурія.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові симптоми, такі як запор, метеоризм, нудота, біль у животі або діарея, втрата апетиту, коліки (включаючи загострення колік, спазми, диспепсія, сухість у ротовій порожнині).

Порушення з боку сечовидільної системи: підвищення рівня кальцію в крові і/або в сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, поліурія, уремія.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи: м'язовий і суглобовий біль, м'язова слабкість.

Порушення з боку нервової системи: головний біль, сонливість, порушення психіки, депресія.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висипання на шкірі або кропив'янка.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: підвищення активності амінотрансфераз.

Порушення з боку психіки: зниження лібідо.

Також надходили повідомлення про виникнення ринореї, гіпертермії.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності**

36 місяців.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати блистер у пачці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блистері. По 2 блистери у пачці.

По 25 таблеток у блистері. По 2, або по 4, або по 8 блистерів у пачці.

### **Категорія відпуску**

Без рецепта.

### **Виробник**

мібе ГмбХ Арцнайміттель.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Мюнхенерштрассе 15, Брена, Саксонія-Анхальт, 06796, Німеччина.