

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Колефер, ішуге арналған тамшылар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

А дәрумені (ретинол пальмитаты)

D₃ дәрумені (холекальциферол)

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл ерітіндінің құрамында

белсенді заттар: А дәрумені (ретинол пальмитаты) 11.236 мг (баламасы 20000 ХБ)

D₃ дәрумені (холекальциферол) 0.250 мг (баламасы 10000 ХБ)

қосымша заттар: бутилгидроксианизол, күнжіт майы

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Ішуге арналған тамшылар.

Ашық-сарыдан сарғыштау түске дейінгі біртекті ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- емізулі балалардағы рахитте
- емізулі және үлкен жастағы балаларда А және Д дәрумендерінің гиповитаминозында және авитаминозында
- балалар мен ересектерде тері мен шырышты қабық аурулары (псориаз, ихтиоз, дерматоздар) кезінде кешенді емдеуде

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Колефер шай немесе десерт қасық сұйықтықпен ішке қабылданады.

Өмірдің 4-ші апта жасындағы сәбилер және 12 жасқа дейінгі балалар: тәулігіне 1 рет 2 тамшыдан (А дәруменінің 1176 ХБ, D₃ дәруменінің 588 ХБ сәйкес келеді).

12 жастап бастап жасөспірімдер мен ересектер: тәулігіне 1 рет 2 тамшыдан (А дәруменінің 1176 ХБ, D₃ дәруменінің 588 ХБ сәйкес келеді).

Жүкті және бала емізетін әйелдер: тәулігіне 1 рет 2 тамшыдан (А дәруменінің 1176 ХБ, D₃ дәруменінің 588 ХБ сәйкес келеді).

Қолдану тәсілі

Колефер бір шай немесе десерт қасық сұйықтықпен ішке қабылданады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ретинол мен холекальциферолға, анис, фенхель, зире, балдыркөк, кориандр, аскөк сияқты балдыркөк тұқымдас өсімдіктерге (*Apiaceae*, бұрын *Umbelliferae*), анетолға немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- А дәрумені гипервитаминозы;
- D₃ дәрумені гипервитаминозы;
- бүйрек жеткіліксіздігі;
- гиперкальциемия;
- мальабсорбция синдромы;
- 4 апталық жасқа дейінгі балалар;
- құрамында А және/немесе D₃ дәрумені бар басқа препараттармен бір мезгілде.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолданған кездегі қажетті сақтандыру шаралары

Артық дозалаудан аулақ болу керек.

Емдеген кезде тамаққа А дәруменіне бай өнімдерді (мысалы, бауыр) қолдануға болмайды.

Жүкті әйелдерде ерекше сақтықпен қолдану керек.

Ұзақ уақыт бойы қолданылатын дәрумендердің тым жоғары дозалары немесе препараттың соққы дозалары А және/немесе D₃ созылмалы гипервитаминоздың себебі болуы мүмкін.

Тиазидтік препараттарды және басқа диуретиктерді қабылдайтын төсек тартып жатқан пациенттерге, несеп-тас ауруы, жүрек аурулары бар және жүрек гликозидтерін қабылдайтын пациенттерге препаратты сақтықпен тағайындау керек.

Препаратты қолдану кезінде қандағы және несептегі кальций мен фосфат деңгейін мезгіл-мезгіл бақылау ұсынылады. D₃ дәрумені мен кальций, фосфор және магнийдің жоғары дозаларын бір мезгілде қолдануға болмайды.

Туған сәтінен бастап еңбегінің өлшемі кіші екендігі анықталған емшек еміп жүрген балаларға, препаратты ерекше сақтықпен тағайындау керек.

Педиатрияда қолдану

Нәрестелер мен балалардағы D дәруменінің емдік индексі өте төмен. Егер гиперкальциемия ұзақ уақытқа созылса, бұл нәрестелерде ақыл және физикалық дамудың регресін тудырады. D дәруменінің фармакологиялық дозаларын қабылдайтын бала емізетін аналардан нәрестелерде гиперкальциемия қаупі бар.

Қауіпсіздік пен тиімділік туралы деректердің болмауына байланысты 4 аптаға жасқа дейінгі балаларға қолдануға болмайды.

Қосымша заттар

Колефер құрамында күнжіт майы бар, ол сирек жағдайларда ауыр аллергиялық реакцияларды тудыруы мүмкін.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

А дәруменінің сінуі колестирамин, колестипол, ішуге арналған неомицин, минералды майды бір мезгілде қолданылған жағдайда бұзылуы мүмкін. Мұндай жағдайда А дәруменінің дозасын ұлғайту қажет болуы мүмкін.

А дәрумені сінуінің төмендеу себебі орлистатты қолдану болуы мүмкін.

Пероральді контрацептивтер плазмадағы А дәруменінің концентрациясын жоғарылатады.

А дәрумені басқа ретиноидтармен бірге қолдану оның уыттылығының жоғарылауына әкелуі мүмкін және оның артық дозалануына әкелуі мүмкін.

А дәруменінің жоғары дозалары 50 000 МЕ-ден жоғары, тетрациклинмен біріктірілімде интракраниальді гипертензияның дамуына себеп болуы мүмкін.

Алкогольмен бірге қолдану гепатоуыттылық әсердің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Құрамында алюминий мен магний бар антацидтерді D₃ дәруменімен бірге ұзақ уақыт қолдану қандағы алюминий концентрациясының жоғарылауына және соның салдарынан алюминийдің сүйек тініне уытты әсеріне ықпал етуі мүмкін.

Құрамында магний мен D₃ дәрумені бар антацидтерді бір мезгілде қолдану гипермагниемияға әкелуі мүмкін, әсіресе созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі кезінде.

D₃ дәрумені мен құрамында фосфор бар препараттарды бір мезгілде қолдану гиперфосфатемияның даму қаупін арттырады.

А дәруменін ұзақ қолдану немесе оның жоғары дозалары антикоагулянттарды (әсіресе варфарин) қабылдайтын пациенттерде қан кету қаупін арттырады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Ұрыққа уытты әсер етуі мүмкін болғандықтан, А және D₃ дәрумендерінің жоғары дозаларын қабылдаудан аулақ болу керек. Препаратты жүктілік және лактация кезеңінде тағайындаған кезде А дәрумені 4000 МЕ тәуліктік дозасынан аспауы керек.

Тератогендік әсердің дамуының маңызды факторы (5.3-бөлімді қараңыз) доза ғана емес, сонымен қатар препаратты қолдану ұзақтығы болып табылады. А дәруменінің тератогендік қасиеттері туралы мәліметтерге сәйкес, жүктілік және лактация кезінде қолдану өте қажет болған жағдайда, осы дәруменнің жетіспеушілігі болған кезде және диета жетіспеушілікті жою үшін жеткіліксіз болған кезде, сондай-ақ ағзадағы А дәрумені деңгейін мұқият бағалағаннан кейін ғана мүмкін болады.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуі

Әсер етпейді.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялар төменде MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық кластарға сәйкес келтірілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері былайша анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

А және/немесе D₃ дәруменіне жоғары сезімталдығы бар пациенттерде (сирек кездеседі) немесе ұзақ уақыт бойы жоғары дозаларды қолданғанда А және D₃ гипervитаминозының дамуы мүмкін.

D₃ дәрумені:

Жағымсыз реакциялардың жиілігі кең клиникалық зерттеулердің болмауына байланысты белгісіз.

D₃ дәруменінің ұсынылған дозаларын ұзақ уақыт қолданғанда жағымсыз реакциялардың пайда болу ықтималдығы өте аз.

Бақыланбайтын ұзақ емдеу кезеңінде D₃ дәруменінің жоғары дозаларын қабылдау нәтижесінде келесі жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін.

Зат алмасу және тамақтану тарапынан: жиілігі белгісіз - гиперкальциурия, гиперкальциемия және қандағы қалдық азоттың жоғарылауы, дене салмағының жоғалуы, тәбеттің төмендеуі.

Психиканың бұзылуы: жиілігі белгісіз - депрессия, психоздық бұзылыстар.

Жүрек тарапынан: жиілігі белгісіз - аритмия.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиілігі белгісіз - констипация, метеоризм, жүрек айну, іштің ауыруы, диарея, құсу.

Тері және тері астындағы тіндер тарапынан: жиілігі белгісіз - қышыну, бөртпе, есекжем сияқты аса жоғары сезімталдық реакциялары.

Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тіні тарапынан: жиілігі белгісіз - бұлшықет/буын ауыруы, артралгия.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: жиілігі белгісіз - полиурия, полидипсия,

анурия, қандағы және/немесе несептегі кальций деңгейінің жоғарылауы, бүйректегі тастар және

тіндердің кальцификациясы.

Енгізу орнындағы жалпы бұзылулар мен бұзылулар: жиілігі белгісіз - қызба, бас ауыруы, ауыздың құрғауы.

А дәрумені:

А дәруменінің ұсынылған дозасын қабылдау нәтижесінде жағымсыз реакциялар әдетте пайда болмайды. А дәрумені дозаланғанда пайда болатын симптомдар төменде келтірілген.

Жедел А гипервитаминозы

Жүйке жүйесі тарапынан: жиілігі белгісіз - бас ауыруы, бас айналуы, әлсіздік, нәрестелердегі еңбегінің ісінуі, қатерсіз бассүйекішілік гипертензия, бассүйекішілік қысымның жоғарылауы, ашушандық.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиілігі белгісіз - жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы.

Созылмалы А гипервитаминозы

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: жиілігі белгісіз - мұрыннан қан кету; сирек - гипопротромбинемия, анемия, қандағы кальцийдің жоғары деңгейі.

Психиканың бұзылуы: жиілігі белгісіз - психикалық бұзылыстар.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиілігі белгісіз - қажу, ұйқышылдық, ұйқының бұзылуы, ашушандықтың жоғарылауы, бас ауыруы, күйгелектік.

Көру мүшесі тарапынан: жиілігі белгісіз - көру нерві дискінің ісінуі, көзге қос көріну.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиілігі белгісіз - жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы.

Бауыр және өт шығару жолы тарапынан: сирек - спленомегалия; жиілігі белгісіз - гепатомегалия.

Тері және теріасты тіндері тарапынан: жиілігі белгісіз - эпителийдің қыртыстануы, қышыну, шаштың түсуі, терінің құрғауы, еріннің жарылуы.

Тірек-қимыл және дәнекер тіндері тарапынан: жиілігі белгісіз - сүйектер мен буындардағы ауырсыну, ұзын сүйектердің кортикальді гиперостозы, балалардағы эпифиздің мерзімінен бұрын жабылуы.

Жыныс мүшелері және сүт безі тарапынан: өте сирек - етеккір циклінің бұзылуы.

Иммундық жүйе тарапынан: Сирек - аллергиялық реакциялар (тері бөртпесі, қышыну).

Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы: сирек - қандағы және/немесе несептегі кальций концентрациясының жоғарылауы. Тіндер кальцификациясы, несептас ауруы

Асқазан-ішек бұзылулар: сирек - асқазан-ішек жолының бұзылыстары (іш қату, метеоризм, жүрек айнуы, іштің ауыруы немесе диарея)

Әдетте бұл симптомдар дәрумендер жойылғаннан кейін толығымен жоғалады.

А дәруменін ұзақ уақыт қолдану бауырдың зақымдалуына себеп болуы мүмкін.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар жинаудың ұлттық жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеу кеңесі беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Симптомдары

А дәруменімен жедел улану кезінде, әсіресе балаларда, бассүйекішілік қысымның жоғарылауы мен құсу байқалады. А дәруменімен созылмалы улану кезінде білінетіндер: тәбеттің болмауы, көзге қос көріну, дімкәстану, бас ауыруы, шаштың түсуі, еріннің жарылуы, қозғыштықтың жоғарылауы, сүйек қабы мен сүйектердің ауыруына байланысты сүйектердің қалыңдауы, бауыр мен көкбауырдың ұлғаюы, гипоплазиялық анемия, лейкопения, кейде бассүйекішілік қысымның жоғарылауы және гидроцефалия. Балаларда түтік тәрізді сүйектер өсуінің эпифизарлық аумағының ерте жабылуы байқалады.

D₃ дәруменінің уытты әсерінің симптомдары гиперкальциемияны, гиперкальциурияны, бүйрек кальцификациясын және сүйектердің зақымдануын қамтиды. D₃ дәруменінің

артық дозалануының клиникалық симптомдары: бас ауыруы, летаргиялық ұйқы, тәбеттің болмауы, қатты шөлдеу, полиурия, жүрек айнуы, құсу, іш қату, бұлшықет әлсіздігі, дене салмағының төмендеуі, конъюнктивит, фотофобия, панкреатит, мұрыннан ағатын сулы экссудат, қышыну, гипертермия депрессия, либидо төмендеуі, гиперхолестеринемия, аминотрансферазаалар белсенділігінің жоғарылауы, артериялық гипертензия, тахикардия және уремия болуы мүмкін.

Емі

Препаратты қабылдауды дереу тоқтату керек және уланған жағдайда дегидратацияны түзету керек. Басқа шаралар: кальций аз құрайтын диета.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Дәрумендер. А және Д дәрумені және олардың біріктірілімі. А және D дәрумендерінің біріктірілімі.

АТХ коды А11СВ

Әсер ету механизмі

Майда еритін дәрумендер тобына жататын А дәрумені, организмнің өсуі, эпителий тіндері мен шырышты қабықтардың дифференциациясы және қызмет атқаруы үшін қажет. Антиоксиданттық қасиеттерге ие, бос радикалдармен байланысады және жасушаларға қорғағыштық әсер береді.

Ретинол қараңғыда көруге бейімделуге ықпал ететін пигмент родопсиннің түзілуі үдерісінде маңызды рөл атқарады. Ақуыздардың, көмірсулардың, стероидтық гормондардың метаболизміне қатысады. Тиреотроптық гормонның секрециясына ықпал етеді және тіндердегі тироксиннің әсерін тежейді. Бауырдағы ферментативтік белсенділікті стимуляциялайды.

А дәруменінің тапшылығы ксерофтальмияға, қараңғыда көрудің бұзылуына, тері мен шырышты қабықтардың құрғауына алып келеді.

D₃ дәрумені мен оның метаболиттері кальций мен фосфаттардың қандағы физиологиялық концентрациясын демеп отыруға қатысады. Паратгормонмен бірге кальцийдің асқазан-ішек жолынан сіңуін жақсартады, кальцийдің бүйрек арқылы шығарылуын және сүйек тініндегі остеокласттардың белсенділігін реттейді. Кальцийдің қажетті концентрациясын демеп отырудың есебінен, остеобласттар секрециялайтын сүйек матриксінің минералдануын қамтамасыз етеді. Кальцийдің қажетті концентрациясын ұстап тұру қозудың жүйке-бұлшықеттік берілісінде маңызды рөл атқарады.

А және D₃ дәрумендерінің біріккен әсері, басқаларынан өзге, RXR (9-цис-ретиной қышқылы рецепторының) немесе RAR (ретиной қышқылы) протеиноидтары рецепторының D дәруменінің стероидтық рецепторымен – VDR димеризациясы нәтижесінде түзілген гетеродимердің болуында. VDR-RXR гетеродимері арқылы А және D₃ дәрумендері транскрипция үдерістерін стимуляциялайды және ақуыз синтезіне жауапты гендердің экспрессиясына ықпал етіп, біріге отырып организмдегі көптеген үдерістерді ретке келтіруі мүмкін. Осылайша, эпидермистің өсу факторы рецепторын, кератинді, мүйізгектенген жасушалар ақуызын, сондай-ақ, жасушалардың өсуін реттейтін орнитиндекарбоксилазаны қоса, 40-тан астам ақуыздың синтезі реттелетіндігі дәлелденген. Егер 9-цис-ретиной қышқылының рецепторы болмаса, D₃ дәруменінің рецепторы D₃ дәруменімен реакцияға түсетін фрагменттермен байланыспайды.

Сәйкесінше, А және D₃ дәрумендері бірігіп, рецепторлар гетеродимерлері арқылы өз әсерлерін реттестіреді, жасушалардың пролиферациясы мен дифференциациясына ұқсас әсер танытады және соған байланысты, тері ауруларын емдеуде қолданылады. А және D₃ дәрумендері біріктірілімінің қолданылу көрсетілімдері псориаз, Т-жасушалық лимфоманың жедел түрі, фолликулдық кератоз болуы мүмкін.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

А дәрумені асқазан-ішек жолынан жылдам сіңеді. Сіңірілуі негізінен аш ішекте жүреді. Биожетімділігі 60-90% құрайды. А дәруменінің жартылай шығарылу кезеңі ұзақ және бауырда (липоциттерде ретинолдың липидгликопротеиндік кешендердегі күрделі эфирлері түрінде) жинақталады.

Таралуы

Қанға өтер алдында ретинол этерификацияға ұшырайды. Қанға ақуызбен байланысқан түрде тасымалданады. Бауырда жинақталмаған ретинол бауырда глюкурон қышқылымен кешендегі көптеген метаболиттеріне дейін метаболизмге ұшырайды, содан соң ретиналь және ретиной қышқылына дейін тотығады.

Биотрансформациясы

А дәруменінің метаболиттері бүйрек арқылы шығарылады. Кейбір метаболиттері глюкурон қышқылымен немесе тауринмен байланысқан күйінде өтпен шығарылады.

D₃ дәрумені көбінесе, өт қышқылдарының қатысуымен аш ішекте сіңіріледі. Биожетімділігі 50-80% құрайды. Қан плазмасында D₃ дәрумені ақуызбен бір кешенде бауырға тасымалданады. Бауырда D₃ дәрумені көміртегінің 25-інші атомы бойымен гидроксилденеді және қайтадан қан ағымына түсіп, ол жерде α₂-глобулиндермен байланысады. Бауыр және бүйректе метаболизденеді. D₃ дәрумені мен оның метаболиттері негізінен, өтпен шығарылады. D₃ дәрумені метаболизмінің ақырғы өнімі – кальцитрил қышқылы, несеппен шығарылады.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жануарларға жүргізілген зерттеулердің нәтижелері, А дәруменінің, әсіресе, оның эндогендік метаболиттерінің, тератогендік әсер беретіндігін және шарананың зақымдануын туғызуы мүмкіндігін көрсетіп отыр. А дәруменін, әсіресе, бірінші триместрде қолдану, бассүйек-бет қалыптасуының бұзылуларын, ішкі құлақ, жүрек-қантамыр жүйесі, жүйке жүйесі қалыптасуының бұзылуларын, сондай-ақ, микрофтальмды қоса, шарана дамуында ауыр ақауларды туғызуы мүмкін.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

«Тутти-Фрутти» хош иістендіргіші

Бутилгидроксианизол

Күнжіт майы.

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысы жоқ

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Құтыны ашқаннан кейін препаратты 4 ай ішінде пайдалану керек.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтаған кездегі айрықша сақтандыру шаралары

15°C-ден 25°C-ге дейінгі температурада, жарықтан қорғалған жерде сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаңыз!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 мл-ден пластмассадан жасалған ақ түсті тамшылатқыш-қақпақпен тығындалған, күңгірт шыныдан жасалған құтыда.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс істеген соң алынған қалдықтарды жойған кездегі айрықша сақтық шаралары.

Айрықша талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецептсіз

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД.

Бербути к-сі, 10/ Алмасиани к-сі, 19-21, 26 кеңсе (II корп.), Тбилиси қ., Грузия.

Тел: + 995322212812 / + 995322212813

worldmedicine.llc.geo@gmail.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«РИН Фарм» ЖШС, Алматы қ., Түрксіб ауданы, Сүйінбай даңғ., 222Б

тел/факс: 8 (7272) 529090

[e-mail: rin_pharma@mail.ru](mailto:rin_pharma@mail.ru)

[e-mail: rvpharma@worldmedicine.kz](mailto:rvpharma@worldmedicine.kz)

ұялы тел +7 701 786 33 98

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№023592

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Бірінші тіркелген күні: 29.03.2018 ж.

Тіркелгенін (қайта тіркелгенін) соңғы растау күні:

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді <http://www.ndda.kz>