

1.3.1	Cholecalciferol + Retinyl palmitate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

AD₃ 6000 i.e./2000 i.e. v 1 ml peroralne kapljice, emulzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralnih kapljic, emulzije, (35 kapljic) vsebuje 6000 i.e. vitamina A (retinola) v obliki retinilpalmitata in 2000 i.e. vitamina D₃ (holekalciferola). 1 kapljica vsebuje približno 180 i.e. vitamina A in 60 i.e. vitamina D₃.

Pomožne snovi:

2 kapljici vsebujeta 4 mg makrogolglicerol hidroksistearata, 11,43 mg saharoze in 0,2 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralne kapljice, emulzija (peroralne kapljice).

Peroralne kapljice, emulzija, so bistra do rahlo opalescentna, rahlo rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje hipovitaminoze A in D pri otrocih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kapljice dajemo tik pred obrokom, same ali v žlički mleka. Odmerjanje je individualno. Odvisno je od otrokove starosti, prehrane (dojenje, prilagojeno mleko, pripravljene sadne in zelenjavne kašice), letnega časa in izpostavljenosti soncu. Otroci, ki popijejo velike količine prilagojenega mleka in jedo pripravljene kašice z dodanimi vitamini, lahko že s tem dobijo zadostno količino obeh vitaminov. Kljub temu pri nas zdravniki pozimi tudi za te otroke priporočajo vsaj minimalno količino kapljic AD₃ (2 do 3 kapljice na dan).

Otrokom dajemo kapljice AD₃ običajno od 6. tedna do 1. leta starosti. Zdravnik lahko predpiše preventivno jemanje kapljic tudi po 1. letu. Dnevne potrebe po teh dveh vitaminih so enake kot za eno leto starega otroka.

Zdravi otroci, mlajši od 6 mesecev, potrebujejo na dan okoli 1500 i. e. vitamina A in 300 i. e. vitamina D. Dojenim otrokom in otrokom, hranjenim s kravjim mlekom, priporočamo 7 kapljic AD₃ na dan, otrokom, ki pijejo prilagojeno mleko, pa dajemo do 4 kapljice, odvisno od vsebnosti vitaminov v tem mleku.

Otroci od 6. meseca do 3. leta potrebujejo na dan okoli 2000 i. e. vitamina A in 400 i. e. vitamina D. Dojenim otrokom in otrokom, hranjenim s kravjim mlekom, priporočamo do 10 kapljic AD₃ na dan, otrokom, ki pijejo prilagojeno mleko, pa dajemo do 8 kapljic AD₃ na dan.

Nedonošenčkom, otrokom s prebavnimi motnjami (malabsorpcijski sindrom) ter otrokom s kroničnim jetrnim ali ledvičnim obolenjem je treba dajati večje odmerke vitaminov, odvisno od otrokovega stanja

1.3.1	Cholecalciferol + Retinyl palmitate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

in prehrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.
Hiperkalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Količino vitaminov A in D je treba ustrezno uravnavati. Pri tem upoštevamo vse vire, iz katerih ju otrok dobiva: materino mleko, prilagojeno mleko in drugo.

V 100 ml materinega mleka je približno 200 i. e. vitamina A in 10 i. e. vitamina D, v enaki količini kravjega mleka pa 80 i. e. vitamina A in 10 i. e. vitamina D.

Vsebnost vitaminov A in D v prilagojenem mleku je različna in je navedena v priloženem navodilu.

Vitamina D ne smemo dajati bolnikom s hiperkalcemijo (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali ledvičnimi kamni in pri bolnikih s srčnimi boleznimi.

Med zdravljenjem z vitaminom D je treba redno spremljati koncentracijo kalcija in fosfatov v plazmi, da ne pride do ektopičnih kalcinacij.

Zdravilo AD₃ vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Makrogolglicerol hidrosistearat lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem jemanju vitamina D in tiazidnih diuretikov, kalcija ali fosfatov se lahko pojavi hiperkalcemija.

Nekateri antiepileptiki (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon) lahko zmanjšajo učinkovitost vitamina D. Učinkovitost vitamina D se lahko zmanjša tudi ob sočasnem jemanju rifampicina, izoniazida, ketokonazola in kortikosteroidov.

Pri sočasnem jemanju neomicina ali holestiramina lahko pride do zmanjšanja absorpcije vitamina A iz prebavil.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo ni namenjeno nosečnicam in materam, ki dojijo. Vitamina A in D se izločata v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo AD₃ nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Cholecalciferol + Retinyl palmitate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom AD₃, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih

	Občasni	Zelo redki
Bolezni prebavil	napenjanje	driska
Presnovne in prehranske motnje		hipervitaminoza (začetni znaki so slabost, anoreksija, bruhanje, driska, žeja, poliurija, nemir, izbočena mečava, razdražljivost, utrujenost, suha koža, čez zmerno luščenje dlani in podplatov ali srbenje, v hujših primerih pride do bolečih kosti in sklepov, krčev in kalcinacij mehkih tkiv)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije

Ob znakih hipervitaminoze ali pri preobčutljivostnih reakcijah kapljice prenehamo dajati.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Nevarnost prevelikega odmerjanja obstaja, če otrokom dalj časa dajemo odmerke, ki presegajo 10-kratne dnevne potrebe po vitaminu A in 5-kratne dnevne potrebe po vitaminu D. Kadar se pojavijo znaki prevelikega odmerjanja, kapljice takoj prenehamo dajati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin A in D v kombinacijah, oznaka ATC: A11CB.

Vitamini navadno nimajo farmakodinamičnih učinkov, ampak fiziološke učinke, ki jih navajamo v nadaljevanju.

Vitamin A

Vitamin A je nenasičen, v maščobah topen vitamin. Telo ga potrebuje za normalno delovanje mrežnice, za rast in diferenciacijo epitelnih tkiv, za rast kosti, reprodukcijo in embrionalni razvoj. Obstaja v več oblikah, ki v telesu lahko prehajajo iz ene v drugo. Osnovni vitamin je retinal; reducirana oblika retinol verjetno sodeluje v reprodukcijskih procesih. Retinoična kislina oz. njeni presnovki so potrebni za rast, diferenciacijo in transformacijo tkiv. Retinal sodeluje pri sintezi rodopsina. Kot 11-cis-retinal se s pomočjo nikotinamidadenin dinukleotida (NAD) ali nikotinamidadenin dinukleotidfosfata (NADP) veže z epsilon amino skupino lizina v opsin in tvori rodopsin.

Hudo pomanjkanje tega vitamina povzroči nočno slepoto, ki se posebno pri otrocih lahko stopnjuje do

1.3.1	Cholecalciferol + Retinyl palmitate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kseroftalmije in keratomalacije s kornealno perforacijo in, izredno redko, celo do slepote. Poleg tega se pri pomanjkanju vitamina A pojavita hiperkeratoza in metaplazija sluznice. To pa vpliva na slabšo odpornost proti okužbam.

Vitamin D₃

Vitamin D je ime za dve sorodni, v maščobah topni učinkovini, holecalciferol (D₃) in ergocalciferol (D₂), ki preprečujeta in zdravita rahitis. Nastaneta po obsevanju rastlinskih in živalskih sterolov z ultravijoličnimi žarki. V tem fotokemijskem procesu se cepi vez med dvema ogljikovima atomoma (C₉ in C₁₀). Za delovanje vitamina D (obeh oblik: vnesenega s hrano in sintetiziranega v telesu) je nujno potrebna še presnovna aktivacija. Aktivna oblika vitamina D je kalcitriol.

Fiziološka vloga vitamina D je pozitivna regulacija homeostaze kalcija. Vzdržuje normalne koncentracije kalcija in fosfatov v plazmi tako, da olajša njihovo absorpcijo iz tankega črevesa, poveča resorpcijo iz kosti in zmanjša izločanje skozi ledvice. Posledici pomanjkanja vitamina D sta nezadostna absorpcija kalcija in fosfatov ter zmanjšana koncentracija kalcija v plazmi. To spodbuja izločanje parathormona, ki poveča koncentracijo kalcija v plazmi na račun kosti. Koncentracija fosfatov v plazmi je nekoliko manjša od normalnih vrednosti. Pri novorojenčkih in otrocih take spremembe povzročijo rahitis, pri odraslih pa osteomalacijo (rahitis odraslih). Pri odraslih se tovrstne spremembe pojavijo pri povečani potrebi po kalciju (nosečnost, dojenje). Gostota kosti se zmanjša, v nasprotju z osteoporozo pa, vsebujejo več nekalcificirane kostne mase.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vitamin A

Absorpcija

Njegova absorpcija v prebavilih je popolna, če so prebavila zdrava in če količine približno ustrezajo potrebam.

Porazdelitev

Večina se ga zadrži v jetrih, nekaj tudi v pljučih, ledvicah, nadobistnicah in trebušni maščobi. Večja koncentracija se pojavi še v retinalnem pigmentu. V jetrih se zadržuje precej dolgo in predstavlja zalogo vitamina A.

Presnova in izločanje

Iz jeter se sprošča počasi; razpolovna doba je 50 do 100 dni. Delno se veže na glukuronsko kislino. V seču se pojavijo še drugi v vodi topni presnovki, retinola pa v seču ni.

Vitamin D₃

Absorpcija

V tankem črevesu se absorbira relativno hitro in dovolj dobro, odvisno od vrste hrane in prisotnosti žolča.

Porazdelitev

V krvi se veže na globulin alfa, njegova plazemska razpolovna doba je 19 do 25 ur. Odlaga se v telesnem maščevju.

Presnova in izločanje

Po pretvorbi v kalcitriol je njegova razpolovna doba 3 do 5 dni. Približno 40 % se ga izloči v 10 dneh. Pretežni del vitamina D₃ in hidroksiliranih presnovkov se izloči prek žolča z blatom, le majhen del pa s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vitamin A in vitamin D₃ nista toksična pri odmerkih, ki ne presegajo fizioloških potreb.

Hipervitaminoza, tako kot hipovitaminoza A, povzroča neželene učinke na koži, v kosteh, krvi, jetrih, na testisih in živčevju. Pri laboratorijskih živalih so ugotovili tudi teratogeno delovanje velikih odmerkov vitamina A. Hipervitaminoza D₃ pomembno spreminja homeostazo kalcija in povzroča embriotoksičnost, hipovitaminoza D₃ pa povzroča rahitis in osteomalacijo. V predkliničnih raziskavah

1.3.1	Cholecalciferol + Retinyl palmitate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

niso ugotovili mutagenega ali kancerogenega delovanja obeh vitaminov. Obstajajo podatki o antikancerogenem delovanju vitamina A.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makroglicerol hidroksistearat
 glicerol (E422)
 natrijev benzoat (E211)
 propilenglikol (E1520)
 saharoza
 natrijev saharinat
 aroma pomaranče (etanol)
 prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
 Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (rumenkasto rjavo steklo tipa III po Ph. Eur.), plastična zaporka s kapalko: 15 ml peroralnih kapljic, emulzije, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-594/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 11. 3. 1994

1.3.1	Cholecalciferol + Retinyl palmitate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 10. 2011