POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Plivit D_3 4000 i.e./ml peroralne kapljice, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml (20 kapljic) raztopine vsebuje 4000 i.e. holekalciferola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
1,00 mg/ml metilparahidroksibenzoata in
100,00 mg/ml makrogolglicerol hidroksistearata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralne kapljice, raztopina

Plivit D_3 4000 i.e./ml peroralne kapljice, raztopina je bistra do rahlo motna brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Plivit D_3 se uporablja za:
- preprečevanje rahitisa pri otrocih,
- preprečevanje rahitisa pri nedonošenčkih,
- preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih z ugotovljenim tveganjem,
- preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih z malabsorbcijo,
- preprečevanje pomanjkanja vitamina D, ko izpostavljanje sončni svetlobi ni možno (pozimi) in kot dodatek k prehrani pri nosečnicah in doječih materah s povečanimi potrebami,
- preprečevanje osteoporoze pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Nosečnice in doječe matere: 2 kapljici (400 i.e.) dnevno.
Za preprečevanje osteoporoze: 2–5 kapljic (400 i.e.–1.000 i.e.) dnevno.

Pediatrična populacija
Otroci do 1. leta starosti: 2-5 kapljic (400 i.e.–1000 i.e.) dnevno, v skladu s priporočilom zdravnika.
Otroci, starejši od enega leta: 2 kapljici (400 i.e.) dnevno.

Odmerki, večji od 1000 i.e. dnevno, se pri otrocih, nosečnicah in doječih materah ne priporočajo.

Ena kapljica vsebuje približno 200 i.e. holekalciferola.

Način uporabe
Kapljice je potrebno vzeti s čajno žličko soka ali mleka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Bolniki s hiperkalciemijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dojenčki so lahko preobčutljivi za vitamin D_3, zato jim ga je potrebno odmerjati z veliko mero previdnosti.
Zaradi večje možnosti pojava hiperkalciemije ga je potrebno zelo previdno odmerjati tudi bolnikom z okvaro ledvic ali kamni v urinarnem traktu ter bolnikom z boleznimi srca in žilja. Pri teh bolnikih je potrebno spremljanje ravni kalcija v serumu.
Možna smrtna zapleta hiperkalciemije sta srčna aritmija in ledvična odpoved.
Številni neželeni učinki hiperkaciemije lahko povzročijo žejo, dehidracijo, poliurijo, nikturijo in bolečine v trebuhu.
Previdnost je potrebna tudi pri dolgotrajno imobiliziranih bolnikih.

Vnosu prevelike količine holekalciferola v organizem se je možno izogniti z upoštevanjem skupnega dnevnega vnosa vitamina D iz vseh virov (drugi vitaminski pripravki, mleko z dodanim vitaminom D, ribje olje, ribe in jajca, ki so naravni viri vitamina D).

Zdravilo vsebuje metilhidroksiparabenzoat, ki lahko povzroči alergijske rekacije (lahko zapoznele).
Zdravilo vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

Pediatrična populacija
Pri dolgotrajnem zdravljenju z dnevnim odmerkom več kot 1000 i.e. vitamina D, je potrebno spremljati vrednosti kalcija v serumu.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) **natrija** na 0,25 ml (oziroma na 5 kapljic), kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost hiperkalciemije se poveča ob hkratnem jemanju zdravila Plivit D_3 s pripravki, ki vsebujejo veliko kalcija, ali tiazidnimi diuretiki.
Ob hkratni uporabi tiazidnih diretikov je potrebno redno spremljanje ravni kalcija v serumu.
Ob hkratnem jemanju zdravila Plivit D_3 in antacidov, ki vsebujejo magnezij, je možna hipermagneziemija.
Holestiramin, holestipol in neomicin zmanjšajo absorpcijo vitamina D_3 iz prebavil.
Daljša uporaba neomicina lahko značilno zmanjša absorbcijo povečanega izločanja vitamina D. Pri dolgotrajnem zdravljenju se priporoča spremljanje ravni kalcija v serumu.
Antiepileptiki (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin in primidon), ki inducirajo mikrosomalne encime jeter, zmanjšajo plazemske koncentracije vitamina D_3. Posledično je potrebno ob prekinitvi zdravljenja s temi zdravili zmanjšati odmerek vitamina D_3.
Pri bolnikih, ki prejemajo digoksin in vitamin D_3, je potrebna previdnost, saj lahko hiperkalciemija (ki je lahko posledica uporabe vitamina D_3) povzroči srčne aritmije. Pri bolnikih je potrebno spremljati elektrokardiogram (EKG) in ravni kalcija v serumu.
Kortikosteroidi nasprotujejo učinkom analogov vitamina D.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost
Zdravilo Plivit D_3 je zaradi povečane potrebe po vitaminu D indicirano med nosečnostjo, vendar pa se priporočenih odmerkov ne sme preseči.

Dojenje
Zdravilo Plivit D_3 je zaradi povečane potrebe po vitaminu D indicirano med dojenjem, vendar pa se priporočenih odmerkov ne sme preseči.
Vitamin D_3 prehaja v materino mleko. To je potrebno upoštevati pri morebitnem dajanju pripravkov z vitaminom D otroku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Plivit D_3 nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Priporočeni odmerki zdravila Plivit D_3 običajno nimajo neželenih učinkov.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru:
Občasni: ≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki: ≥ 1/10.000 do < 1/1.000

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: hiperkalciemija (hipervitaminoza) se lahko pojavi le ob prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9) ali nenadzorovani in dolgotrajni uporabi

Bolezni imunskega sistema
Redki: preobčutljivostne reakcije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerek, ki je potreben za pojav toksičnih učinkov, je odvisen od posameznikove občutljivosti. Znaki prevelikega odmerjanja se pri odraslih pojavijo po nekajtedenskem ali nekajmesečnem prejemanju od 20.000 i.e. do 60.000 i.e. ali več holekalciferola dnevno, pri otrocih pa po nekajmesečnem prejemanju od 2.000 do 4.000 i.e. holekalciferola dnevno ali po enkratnem zaužitju velike količine holekalciferola. Posledica dolgotrajnega prevelikega odmerjanja holekaciferola je hiperkalciemija. Znaki so zaprtje, navzea in bruhanje (zlasti pri otrocih), driska, suha usta, žeja, neješčnost, utrujenost, zaspanost, glavobol, razdražljivost, srbečica, bolečine v kosteh in sklepih, pogostejše uriniranje. Hiperkalciemija lahko povzroči generalizirano kalcifikacijo krvnih žil, ledvic in drugih mehkih tkiv s posledično hipertenzijo ter okvaro srca ali ledvic. Pri otrocih lahko povzroči zastoj v rasti.

Potrebno je prenehati jemati pripravke z vitaminom D_3. Priporoča se prehrana z malo kalcija in uživanje velikih količin tekočine. Če se pojavi hiperkalciemična kriza, je potrebno bolniku aplicirati izotonično raztopino natrijevega klorida 3 do 6 l/24 ur in po potrebi furosemid ter 15 mg/kg/h natrijevega edetata. Ob morebitnem pojavu srčne aritmije se bolniku aplicira majhne odmerke kalija in nadzoruje delovanje srca.
Ti ukrepi običajno zadostujejo, vendar pa so lahko zaloge vitamina D v maščevju precejšnje, zato lahko zastrupitev z vitaminom D vztraja še več tednov po prenehanju jemanja vitamina D. Taki bolniki se odzovejo na zdravljenje z glukokortikoidi. Ob hudi hiperkalciemiji je morda potrebno intenzivno zdravljenje.

Ob akutnem prevelikem odmerjanju je potrebno čimprej po zaužitju razmisliti o izpiranju želodca, pod pogojem da je bilo zdravilo zaužito pred 6 do 8 urami. Če se med zdravljenjem pojavi hiperkalciemija, je potrebno aplikacijo vitamina D ustaviti, dokler se plazemske ravni kalcija ne povrnejo na normalno raven. Dieta z malo kalcija pospeši ta proces. Zdravljenje se nato nadaljuje z manjšimi odmerki ali enakimi odmerki z večjim časovnim intervalom med njimi.

Huda hiperkalciemija se lahko zdravi z zagotavljanjem ustrezne hidracije, indukcijo diureze, če je to praktično, in uporabo splošnih podpornih ukrepov. Kalcitonin ali intravensko aplicirani difosfonati lahko okrepijo znižanje serumske koncentracije kalcija v primerih zvečane resorpcije kosti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, se lahko uporabijo dialize raztopine z majhno koncentracijo kalcija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC05.
Peroralne kapljice Plivit D_3 so vodna raztopina vitamina D_3 (holekalciferola). Vitamin D_3 je potreben za absorpcijo in izkoriščanje kalcija in fosforja v organizmu ter za vgrajevanje kalcija v kosti. Pospešuje absorpcijo kalcija in fosfata iz prebavil in reabsorpcijo fosforja v ledvicah. Skupaj s parathormonom in kalcitoninom uravnava raven kalcija in fosfatov v serumu. V primeru, ko je vnos kalcija s hrano nezadosten, vitamin D mobilizira kalcij iz kosti. Zmanjšana koncentracija kalcija v serumu zveča izločanje parathormona in izplavljanje kalcija iz kosti. Pri otrocih to povzroči rahitis pri odraslih pa osteomalacijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Holekaciferol je običajno prisoten v koži v obliki provitamina kot 7-dehidroholesterol. S fotokemično aktivacijo se pretvori v holekaciferol in prenese v jetra.

Absorpcija
Vitamin D_3 se iz proksimalnega ali distalnega dela tankega črevesa dobro absorbira. Največje plazemske koncentracije doseže 2 do 6 ur po peroralni aplikaciji.

Porazdelitev
V serumu se veže na specifičen vitamin D-vezavni protein in prenese v jetra, kjer se najprej hidroksilira v 25-hidroksiholekaciferol, nato pa se v celicah ledvične skorje pretvori v 1,25-dihidroholekaciferol, ki je hormon, končni produkt sinteze.
Naravne zaloge vitamina D_3 so v jetrih, maščobnem tkivu, mišicah in koži, od koder se počasi sprošča.

Biotransformacija
Vitamin D_3 se presnovi v dveh stopnjah - najprej v jetrih in nato v ledvicah.

Izločanje
Skupaj s presnovki se v glavnem izloči z blatom, le malo se ga izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost
LD_{50} vrednosti holekalciferola po peroralni aplikaciji so 42 mg/kg pri podganah, 42,5 mg/kg pri miših in 80 mg/kg pri psih.

Kronična toksičnost
Toksičnost vitamina D, hipervitaminoza D, je dobro poznana pri ljudeh in živalih. Akutna in kronična aplikacija velikih odmerkov holekaciferola lahko vodi v hipervitaminozo D, ki se kaže kot hiperkalcemija. Splošna posledica hipervitaminoze D je kalcifikacija mehkih tkiv (najbolj so prizadete ledvice in arterije).

Genotoksičnost in kancerogenost
Raziskave (Amesov test) z vitaminom D_3 niso pokazale znakov mutagenosti, vendar pa so veliki odmerki holekalciferola inducirali proliferativne lezije adrenalne sredice pri podganah (feokromocitomi, hiperplastični noduli in fokalne proliferativne lezije).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja
Prekomerno odmerjanje vitamina D je bilo pri živalih povezano s fetalnimi abnormalnostmi.

Aplikacija vitamina D_3 novo poleženim podganam je povzročila spremembo spolnega vedenja v odrasli dobi. Vitamin D_3 je pri odmerku 2,5 mg popolnoma zavrl ejakulacijo pri samcih, ne da bi vplival na njihov spolni nagon. Odmerek 250 mg vitamina D_3 je zavrl tako nagon kot tudi ejakulacijo. Spolno dejavnost samic sta zavrla oba odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen (E321)
metilparahidroksibenzoat (E218)
makrogolglicerol hidroksistearat
makrogol 400
propilenglikol (E1520)
citronska kislina (E330) – za uravnavanje pH
natrijev hidrogenfosfat (E339) – za uravnavanje pH
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 ºC).
Shranjujete v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z rjavo steklenico (steklo hidrolitske odpornosti tipa III) vstavljeno plastično kapalko (LDPE - polietilen nizke gostote) in plastično zaporko (HDPE ali PP – polipropilen) z 10 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pliva Ljubljana d.o.o.
Ameriška ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01266/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.10.1993
Datum zadnjega podaljšanja: 03.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.03.2026