

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Boncel 25 000 RÜ suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust (1 ampull) sisaldab 0,625 mg kolekaltsiferooli, mis vastab 25 000 RÜ D₃-vitamiinile.

INN: *Colecalciferolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus (suukaudne vedelik).

Läbipaistev, kergelt kollakas, õlijas, apelsinilõhnaga vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- D-vitamiini vaeguse ravi täiskasvanutel ja noorukitel.
- D-vitamiini vaeguse vältimine kõrge riskiga täiskasvanutel ja noorukitel.
- Täiendav manustamine, eelistatult koos kaltsiumiga, lisaks spetsiifilisele osteoporoosi ravile patsientidel, kellel on risk D-vitamiini ja kaltsiumi vaeguse tekkeks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annuse peab raviarst määrama individuaalselt, sõltuvalt vajaminevast D-vitamiini kogusest.

Annustamine

Annustamine lastele

- D-vitamiini vaeguse vältimiseks 12...18-aastastel 25 000 RÜ (üks ampull) iga 6 nädala järel
- D-vitamiini vaeguse raviks 12...18-aastastel 25 000 RÜ (üks ampull) üks kord iga 2 nädala järel 6 nädala jooksul (millele järgneb säilitusravi annuses 400...1000 RÜ/ööpäevas)

Täiskasvanud

- D-vitamiini vaeguse vältimiseks 25 000 RÜ/kuus (üks ampull), teatud olukordades võib olla vajadus suuremate annuste järele, vt allpool.
- D-vitamiini vaeguse raviks (seerumi 25(OH)D <25 ng/ml) 50 000 RÜ/nädalas (2 ampulli) 6...8 nädala jooksul, millele järgneb säilitusravi (vajadusel 1400...2000 RÜ/ööpäevas; 25(OH)D kontrollmääramised tuleb teha ligikaudu kolm kuni neli kuud pärast säilitusravi algust kinnitamaks, et taotletud sisaldus on saavutatud).
- Täiendav manustamine lisaks spetsiifilisele osteoporoosi ravile: 25 000 RÜ/kuus (1 ampull).

Teatud populatsioonidel on D-vitamiini vaeguse tekkeks kõrgem risk ja nad võivad vajada suuremaid annuseid ning seerumi 25(OH)D sisalduse jälgimist:

- Hooldusravil või hospitaliseeritud isikud
- Eakad patsiendid
- Vähihaiged
- Kardiovaskulaarhaigustega patsiendid, eriti hüpertoonikud
- Autoimmuunhaigustega patsiendid
- Mustanahalised
- Isikud, kellel on vähene kokkupuude päikesevalgusega, kas kaitseriietuse kandmise või päikesekaitsekreemide pideva kasutamise tõttu
- Rasvunud isikud
- Osteoporoosiga isikud
- Kaasvalt teatud ravimeid kasutavad isikud (nt krambivastased ravimid, glükokortikosteroidid)
- Imendumishäiretega patsiendid, sh põletikuline sooltehaigus ja tsöliaakia
- Isikud, kellel on hiljuti ravitud D-vitamiini vaegust ning vajavad säilitusravi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Boncel'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annustamist korrigeerida.

Manustamisviis

Patsientidele tuleb soovitada võtta Boncel'i eelistatult koos söögiga (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused – "Imendumine").

Manustamine:

Kogu ampulli sisu tuleb tühjendada otse suhu ja alla neelata või tühjendada lusikasse ja siis alla neelata. Boncel'i võib võtta ka segatuna väikese koguse külma või leige toiduga vahetult enne manustamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Hüperkaltsemia ja/või hüperkaltsiuria.

Nefrolitiaas ja/või nefrokaltsinoos

Tõsine neerukahjustus.

D-vitamiini hüpervitamiinoos.

Alla 12-aastased lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele tohib D-vitamiini manustada ettevaatusega ning sel juhul on vajalik kaltsiumi ja fosfaatide sisalduse jälgimine. Tuleb arvestada pehmete kudede kaltsifikaatide tekkeriskiga.

Ettevaatus on vajalik kardiovaskulaarhaiguste ravi saavate patsientide puhul (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed – südameglükosiidid, sh digitaalis).

Boncel'i tuleb ettevaatusega määrata sarkoidoosiga patsientidele, sest nendel võib D-vitamiini metaboliseerumine vitamiini aktiivseks vormiks olla tunduvalt intensiivsem. Neil patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kaltsiumi sisaldust veres ja uriinis.

D-vitamiini koguannusega tuleb arvestada, kui kasutatakse teisi D-vitamiini sisaldavaid ravimeid, tarbitakse D-vitamiiniga rikastatud toitu ja D-vitamiiniga rikastatud piima ning kui patsient viibib palju päikese käes.

D-vitamiini sisaldavate preparaatide kasutamise ja neerukivide tekke vaheline tõendus põhinev seos ei ole veel selge, kuid risk on tõenäoline, eriti kaltsiumi samaaegsel lisamisel raviskeemi. Täiendavat kaltsiumi manustamist peab hoolikalt kaaluma iga patsiendi puhul eraldi. Kaltsiumi sisaldavaid toidulisandeid tuleb manustada hoolika meditsiinilise järelevalve all.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Krambivastaste ravimite (nt fenütoiin) või barbituraatide (ja võimalik, et ka maksaensüüme indutseerivate teiste ravimite) samaaegne kasutamine võib D-vitamiini toimet vähendada, inaktiveerides selle metabolismi.

Ravi korral tiasiiddiureetikumidega, mis vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga, on soovitatav jälgida kaltsiumikontsentratsiooni vereseerumis.

Samaaegne glükokortikosteroidide kasutamine võib D-vitamiini toimet vähendada.

Ravi ajal digitaalset või teisi südameglükosiide sisaldavate ravimitega võib D-vitamiini manustamine suurendada südameglükosiidide toksilisust (arütmia). Vajalik on range meditsiiniline jälgimine koos seerumi kaltsiumitaseme kontrollimisega ja EKG parameetrite jälgimisega.

Samaaegne ravi ioonvahetusvaikudega (nt kolestüramiin, kolestipoolvesinikkloriid, orlistaat) või lahtistitega (nt parafiiniõli) võib vähendada D-vitamiini imendumist seedetraktist.

Tsütotoksiline aine aktinomütsiin ja imidasool-tüüpi seenevastased ravimid mõjutavad D-vitamiini toimet, inhibeerides neerudes 25-hüdroksüvitamiin D konversiooni 1,25-dihüdroksüvitamiin D-ks ensüüm 25-hüdroksüvitamiin D-1-hüdroksülaasi abil.

Kolekaltsiferoolil on tõestatud P-glükoproteiin (P-gp) afiinsus, mis näitab võimalikku koostoimet P-gp substraatidega.

D-vitamiin võib tõenäoliselt interakteeruda statiinidega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 süsteemi abil, ning rifampiini ja isoniasiidiga, mis on samuti vastavalt CYP3A4 ensüümi indutseerija ja inhibiitor.

Ravi orlistaadiga võib inhibeerida kolekaltsiferooli imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

D-vitamiini vaegus on nii emale kui lapsele ohtlik. Puuduvad teated, et D₃-vitamiin oleks embrüole/lootele kahjulik soovitatud annustes. Raseduse ajal tuleb vältida D-vitamiini üleannustamist, sest pikaajaline hüperkaltseemia võib põhjustada lapsel füüsilist ja vaimset peetust, supervulvaarset aordistenoosi ja retinopaatiat. Boncel'i suuri annuseid tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui selleks on absoluutne vajadus ja meditsiinilise järelevalve tingimustes.

Imetamine

Boncel ja selle metaboliidid imenduvad rinnapiima. Sellega peab arvestama, kui rinnapiimatoidul olevale lapsele manustatakse täiendavalt D-vitamiini.

Fertiilsus

D-vitamiini toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad andmed. Piiratud prekliinilised andmed viitavad asjaolule, et D-vitamiini hüpervitamiinosisist tingitud hüperkaltseemia võib mõjutada rottide viljakust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüperkaltseemia, hüperkaltsiuria.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: nahasügelus, lööve ja urtikaaria.

Seedetrakti häired

Teadmata: kõhukinnisus, kõhugaasid, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse sümptomid on vähe väljendunud ja avalduvad järgmiselt: iiveldus, oksendamine, alguses ka kõhulahtisus, hiljem kõhukinnisus, isutus, väsimus, peavalu, lihasevalu, liigesevalu, lihase nõrkus, pidev unisus, asoteemia, polüdipsia ja polüuuria ning lõppstaadiumis dehüdratsioon. Tüüpilised biokeemilised leiud on hüperkaltseemia, hüperkaltsiuria, aga ka seerumi 25-hüdroksükolekaltsiferooli sisalduse tõus.

Üleannustamise ravi

D-vitamiini kroonilise üleannustamise ravi seisneb diureesi forsseerimises ning vajadusel glükokortikosteroidide või kaltsitoniini manustamises.

Üleannustamine nõuab sageli püsiva ja teatavatel asjaoludel eluohtliku hüperkaltseemia ravimeetmeid.

Esmane meede on D-vitamiini preparaatide ärajätmine; D-vitamiini intoksikatsioonist põhjustatud hüperkaltseemia normaliseerumine võtab mitu nädalat.

Sõltuvalt hüperkaltseemia raskusastmest on kasutatavateks meetmeteks madala kaltsiumisisaldusega või kaltsiumivaba dieet, rikkalik vedelikutarbimine, uriinierituse suurendamine furosemiidi manustamisega, aga ka glükokortikosteroidide ja kaltsitoniini manustamine.

Normaalse neerufuktsiooni korral saab kaltsiumisisaldust usaldusväärselt vähendada isotoonilise naatriumkloriidi lahuse infusiooniga (3...6 liitrit 24 tunni jooksul), millele on lisatud furosemiidi ja mõnedel juhtudel ka naatriumedetaati 15 mg/kg kehakaalu kohta, millega kaasub kaltsiumisisalduse ja EKG pidev jälgimine. Oligoanuuria korral on vajalik teostada hemodialüüs (kaltsiumivaba dialüsaat).

Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: D-vitamiin ja selle analoogid, ATC-kood: A11CC05

Bioloogiliselt aktiivne D-vitamiin suurendab kaltsiumi imendumist seedetraktist, kaltsiumi kaasamist osteoididesse ja kaltsiumi vabanemist luukoest. Peensooles soodustab ta kaltsiumi kiiret ja hilistüüpi

tagasihaaret. Stimuleeritakse ka fosfaatide passiivset ja aktiivset transporti. Neerudes inhibeerib ta kaltsiumi ja fosfaatide ekskretsiooni tubulaarse resorptsiooni soodustamise kaudu. D-vitamiini bioloogiliselt aktiivne vorm inhibeerib otseselt paratüroidhormooni (PTH) tootmist kõrvalkilpnäärmes. Lisaks inhibeerib PTH sekretsiooni veel kaltsiumi suurenenud resorptsioon peensoolest, mis toimub bioloogiliselt aktiivse D₃-vitamiini mõjul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

D-vitamiini farmakokineetika on hästi teada.

Imendumine

D-vitamiin imendub hästi seedetraktist sapi manulusel, seega manustamine päeva peamise söögikorra ajal võib soodustada D-vitamiini imendumist.

Jaotumine ja biotransformatsioon

See hüdroksüleeritakse maksas 25-hüdroksükolekaltsiferooliks, mis allub edasisele hüdroksüleerumisele neerudes ja moodustub aktiivne metaboliit 1,25-dihüdroksükolekaltsiferool (kaltsitriool).

Eritumine

Metaboliidid tsirkuleerivad veres seotuna spetsiifiliste alfaglobuliinidega, D-vitamiin koos oma metaboliitidega eritub peamiselt sapi ja roojaga.

Patsientide erirühmade iseloomustus

Neerukahjustusega patsientidel on 57% madalam metaboolne kliirens võrreldes tervete vabatahtlikega.

Kuna D-vitamiini piisavaks imendumiseks on vajalik sapi olemasolu, siis võib maksa- ja sapikahjustus mõjutada D-vitamiini imendumist sooltest.

Rasvunud isikud ei suuda nii hästi hoida päikese toimel moodustunud D-vitamiini taset ning vajavad vitamiini vaeguse korvamiseks D-vitamiini suuremaid suukaudseid annuseid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid ainult sellistes kontsentratsioonides, mis olid suuremad kui inimesel maksimaalselt kasutatavad annused, mis näitab, et kliinilisel kasutamisel ei ole need toimed olulised.

Hüperkaltseemiat täheldati korduvtoksilisuse katsetes suurte annuste kasutamisel. Pikaajalise hüpekaltseemia tingimustes tekkisid histoloogilised muutused (kaltsifikatsioonid) kõige sagedamini neerudes, südames, veresoontes ja maos.

Kolekaltsiferool on suurtes annustes teratogeenne loomadel. Terapeutilistele annustele ekvivalentsetes annustes kolekaltsiferool ei ole teratogeenne.

Kolekaltsiferoolil puudub mutageenne ja kartsinogeenne toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tokoferoolatsetaat
Polüglütserüüloleaat (E475)
Rafineeritud oliiviõli
Magusa apelsini koore õli

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida ampulle välispakendis valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda. Mitte hoida külmkapis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PVDC/PE ampullid.

Karpides 1, 2, 3 või 4 läbipaistvat PVC/PVDC/PE ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB "Orivas"
J. Jasinskio g. 16B
LT- 03163 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

960618

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2018