

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Devisol-25, 150 mikrogramów/mililitr, krople doustne, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml kropli zawiera 150 µg *Calcifediolum* (kalcyfediolu)

1 kropla zawiera 5 µg kalcyfediolu

Substancje pomocnicze, patrz: pkt. 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- zapobieganie i leczenie hipokalcemii, krzywicy i osteomalacji, towarzyszących przewlekłym chorobom wątroby
- zapobieganie i leczenie hipokalcemii, krzywicy i osteomalacji, występujących jako powikłania długotrwałego leczenia przeciwpadaczkowego i korytkoterapii
- zapobieganie i leczenie osteodystrofii mocznicowej
- idiopatyczna i pooperacyjna niedoczynność przytarczyc
- wybrane przypadki rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawki kalcyfediolu powinny być dopasowane indywidualnie u każdego pacjenta. Okres dopasowania dawki wymaga oznaczania stężenia wapnia w surowicy (i ewentualnie wydalania wapnia w moczu) co 1-2 tygodnie przez okres 3 miesięcy. Potem stężenie wapnia należy kontrolować nie rzadziej niż co 3 miesiące. Warunkiem wystąpienia działania kalcyfediolu, polegającego na poprawie jelitowego wchłaniania wapnia, jest prawidłowa zawartość wapnia w diecie.

Dzieci:

- leczniczo w przewlekłych chorobach wątroby i w hipokalcemii towarzyszącej leczeniu padaczki: 20 do 40 µg/dobę, tzn. 4 do 8 kropli na dobę (0,4 do 1,8 µg/kg mc./dobę, średnio 1,0 µg/kg mc./dobę),
- profilaktycznie w zapobieganiu krzywicy i osteomalacji u pacjentów leczonych preparatami przeciwdrgawkowymi: 10 do 20 µg dziennie, tzn. 2 do 4 kropli na dobę
- w osteodystrofii mocznicowej, krzywicy hipofosfatemicznej i niedoczynności przytarczyc: dawkowanie indywidualne zależne od stężenia wapnia we krwi.

Dorośli: zależnie od schorzenia, 50 do 75 µg na dobę, tzn. 10 do 15 kropli na dobę.

Wyznaczoną dawkę leku podawać z niewielką ilością wody, mleka lub soku owocowego.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Podobnie, jak przy stosowaniu witaminy D<sub>3</sub>:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze
- hiperkalcemia i hiperkalciuria (np. hiperkalcemia samoistna, idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt)
- niedoczynność tarczycy i kory nadnerczy
- nadczynność przytarczyc
- kamica nerkowa
- osteodystrofia nerkowa z hiperfosfatemią
- długotrwałe unieruchomienie
- niektóre choroby nowotworowe

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kalcyfediolu nie należy stosować w profilaktyce krzywicy u dzieci zdrowych.

Należy zachować ostrożność u chorych leczonych glikozydami naparstnicy, gdyż hiperkalcemia możliwa przy podawaniu kalcyfediolu potęguje działanie glikozydów, prowadząc do arytmii. Z powodu zwiększonego ryzyka hiperkalcemii należy monitorować stężenie wapnia w surowicy u osób leczonych równocześnie ciężkimi lekami moczopędnymi.

W celu ustalenia optymalnego dawkowania, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w początkowym okresie leczenia co najmniej raz w tygodniu, a później okresowo sprawdzać. Nadwrażliwość nawet na niewielkie dawki kalcyfediolu może wystąpić zwłaszcza u małych dzieci. Konieczne jest więc indywidualne ustalenie dawki dla uniknięcia przedawkowania. Wartość iloczynu stężeń wapnia i fosforu (Ca x P, w mg/decylitr) w surowicy nie powinna przekraczać 70.

Ponadto, u pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi należy okresowo oznaczać:

- zawartość wapnia w moczu dobowym
- stężenie kreatyniny w surowicy
- stężenie azotu mocznikowego we krwi
- aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy
- stężenie fosforanów w surowicy
- stosunek stężeń: wapń/kreatynina w moczu (co 1 do 3 miesięcy podczas całego okresu leczenia).

Przed podjęciem leczenia kalcyfediolem należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści u pacjentów, u których występują:

- miażdżyca naczyń bądź zaburzenia czynności serca, gdyż podawanie leku może spowodować pogorszenie w wyniku możliwej hiperkalcemii i podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy
- hiperfosfatemia (podczas podawania kalcyfediolu należy ograniczyć podaż fosforanów w diecie)
- upośledzenie czynności nerek (objawy toksyczności mogą wystąpić również podczas leczenia osteodystrofii mocznicowej,
- sarkoidoza lub inne choroby ziarniniakowe, z powodu zwiększonej wrażliwości na witaminę D. Pacjentom dializowanym podczas stosowania kalcyfediolu należy podawać środki wiążące fosfor.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Kalcyfediol może nasilać toksyczne działanie glikozydów naparstnicy (patrz punkt. 4.4).

W czasie stosowania kalcyfediolu nie należy podawać dużych dawek preparatów wapnia.

Jednoczesne podawanie leków przeciw nadkwasocie zawierających glin powoduje zwiększenie stężenia glinu we krwi, co może prowadzić do objawów toksyczności, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Jednoczesne podawanie preparatów magnezu może wywołać hipermagnezemię, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek.

Leki przeciwdrgawkowe (hydantoina, barbiturany, prymidon) mogą zmniejszać efekty działania witaminy D przez przyspieszanie jej metabolizmu; pacjenci długotrwale leczeni lekami przeciwdrgawkowymi wymagają uzupełniania witaminy D w celu zapobiegania osteomalacji. Jednoczesne stosowanie kalcyfediolu może działać antagonistycznie do kalcytoniny, etidronianu, azotanu galu, pamidronianu lub plikamycyny w leczeniu hiperkalcemii. Duże dawki preparatów zawierających fosfor stosowane jednocześnie z kalcyfediolem zwiększają ryzyko hiperfosfatemii, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie związków fosforu. Niewskazane jest jednoczesne stosowanie innych postaci witaminy D z powodu sumowania się efektów i zwiększonego ryzyka toksyczności.

#### **4.6 Ciąża lub laktacja**

Badania na zwierzętach wykazały teratogenność kalcyfediolu podawanego w dawkach 6 - 12 razy wyższych od stosowanych u ludzi. Niebezpieczeństwo dla normalnego rozwoju płodu u kobiet leczonych kalcyfediolem może być spowodowane hiperkalcemią u ciężarnej. Niewielkie ilości leku przenikają do mleka kobiecego. Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Przewlekłe przedawkowanie witaminy D lub jej metabolitów, w tym kalcyfediolu, może wywołać objawy toksyczności. Przewlekła hiperkalcemia wywołana witaminą D może spowodować uogólnione zwapnienie naczyń, kamicę nerkową i zwapnienia tkanek miękkich, co może prowadzić do nadciśnienia i niewydolności nerek. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne, gdy hiperkalcemii towarzyszy hiperfosfatemia. U dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Niewydolność nerek lub układu krążenia spowodowana toksycznością witaminy D może prowadzić do śmierci.

Wczesne objawy toksyczności witaminy D związane z hiperkalcemią:  
zaparcie, biegunka, suchość w ustach, ból głowy, wzmożone pragnienie, częste oddawanie moczu, brak apetytu, metaliczny smak w ustach, mdłości i wymioty, zmęczenie i osłabienie.

Późne objawy toksyczności witaminy D związane z hiperkalcemią:  
bóle kostne, mętny mocz, wysokie ciśnienie krwi, nadwrażliwość oczu na światło, nieregularny rytm serca, swędzenie skóry, letarg (senność), bóle mięśni, mdłości i wymioty oraz zapalenie trzustki (silne bóle brzucha), psychozy, zaburzenia nastroju, zmniejszenie masy ciała.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku ostrego przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty, zaparcie, utrata łaknienia, nadmierne pocenie się, pragnienie, ból głowy, mięśni i stawów, zwiększenie stężenia wapnia i fosforu we krwi i moczu, zwapnienia w tkankach miękkich, a w konsekwencji niewydolność krążenia, nadciśnienie, niewydolność nerek. W razie wystąpienia objawów zatrucia należy przerwać podawanie leku, stosować dietę ubogowapniową i podawać duże ilości napojów. Przy utrzymującej się hiperkalcemii stosuje się dietę ubogą w wapń z równoczesnym podaniem prednizonu. Eliminację kalcyfediolu można przyspieszyć przez podanie fenobarbitalu. Przełom hiperkalcemiczny wymaga szybkiego nawodnienia. Podaje się wówczas dożylnie fizjologiczny roztwór soli i ewentualnie

diuretyki pętlowe. Ciężką hiperkalcemię można leczyć kalcytoniną, etidronianem, pamidronianem lub azotanem galu. Hiperkalcemia po przedawkowaniu kalcyfediolu może utrzymywać się 7-14 dni. Leczenie można wznowić od niższej dawki, po unormowaniu stężenia wapnia w surowicy. W dalszym przebiegu leczenia stężenie wapnia w surowicy i moczu należy kontrolować dwa razy w tygodniu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi;  
kod ATC: A11C C06

Kalcyfediol jest jednym z metabolitów witaminy D<sub>3</sub> (cholekalcyferolu). Powstaje w wątrobie w wyniku hydroksylacji cząsteczki cholekalcyferolu w położeniu 25. Jest transportową postacią witaminy D. Witamina D jest niezbędna w procesie wchłaniania i wykorzystywania wapnia do prawidłowej mineralizacji kości. Wraz z parathormonem i kalcytoniną reguluje stężenie wapnia w osoczu. Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia w jelicie cienkim oraz mobilizację wapnia z kości. Ekspozycja na promienie ultrafioletowe powoduje powstawanie witaminy D<sub>3</sub> (cholekalcyferolu) w skórze. Cholekalcyferol jest transportowany do wątroby i przekształcany w kalcyfediol (25-hydroksycholekalcyferol; 25-hydroksyvitaminę D<sub>3</sub>). Kalcyfediol jest transportowany do nerek i przekształcany w kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol, metabolit aktywny) i 24,25-dihydroksycholekalcyferol o nieznanym znaczeniu fizjologicznym. Kalcyfediol wykazuje siłę działania około 1,5 raza większą niż witamina D<sub>3</sub>. Transport odbywa się po przyłączeniu do alfablobulin. Witamina D jest magazynowana w wątrobie i tkance tłuszczowej.

Kalcyfediol jest lekiem z wyboru w chorobach, w których zmniejszona jest wątrobowa hydroksylacja w położeniu 25 (przewlekłe choroby wątroby), zwiększony katabolizm wątrobowy 25-hydroksyvitaminy D<sub>3</sub> (leczenie przeciwpadaczkowe) lub zaburzone wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (cholestaza). Kalcyfediol stosuje się także we wszystkich innych stanach zagrożenia hipokalcemią, w niedoczynności przytarczyc, krzywicach opornych na witaminę D, osteodystrofii mocznicowej, osteomalacji. Podobnie jak witamina D<sub>3</sub>, kalcyfediol powoduje zwiększenie całkowitego stężenia wapnia we krwi. Warunkiem działania biologicznego kalcyfediolu jest niezaburzona nerkowa hydroksylacja 25-hydroksycholekalcyferolu (kalcyfediolu) w położeniu 1 cząsteczki. Istnieje odwrotne sprzężenie zwrotne między stężeniem wapnia i aktywnością nerkowej 1-hydroksylazy. Podobna zależność występuje ze stężeniem fosforanów w płynie pozakomórkowym. Zmniejszone stężenie wapnia zjonizowanego (poprzez wzrost sekrecji parathormonu) i zmniejszone stężenie fosforanów aktywują 1-hydroksylazę nerkową, a zwiększone stężenia hamują jej aktywność. W zamian powstaje, także na drodze enzymatycznej, 24,25-dihydroksyvitamina D<sub>3</sub>, która nie wywiera wpływu na wchłanianie jelitowe wapnia. Doustne podawanie kalcyfediolu ułatwia utrzymanie wymaganych stężeń 25-hydroksyvitaminy D<sub>3</sub> w przebiegu długotrwałego leczenia krzywic nabytych i wrodzonych, osteodystrofii mocznicowej oraz prawdziwej i rzekomej niedoczynności przytarczyc.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Kalcyfediol dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym wchłonięciu ulega 62-77% dawki. Metaboliczna aktywacja kalcyfediolu zachodzi w nerkach. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie 4-8 godzin. Lek w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania w osoczu wynosi 16 dni (10-22 dni). Kalcyfediol jest dystrybuowany do wielu tkanek. Metabolizm przebiega w nerkach. Eliminacja zachodzi z żółcią i przez nerki. Czas działania wynosi 15-20 dni (zwiększa się 2-3 krotnie w przypadku niewydolności nerek).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przedawkowanie witaminy D wywołuje patologiczne zmiany płodów u zwierząt. Badania na zwierzętach wykazały teratogenne działanie kalcyfediolu w dawkach 6-12 razy większych niż stosowane u człowieka (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**  
glikol propylenowy

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, preparatu Devisol-25 nie należy mieszać z innymi lekami.

**6.3 Okres ważności**

2 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki ze szkła oranżowego zawierające 10 ml kropli, w tekturowym pudełku.

**6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROU**

CHEMA-ELEKTROMET  
Spółdzielnia Pracy  
ul. Przemysłowa 9  
35-105 Rzeszów

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

1412  
R/2272

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**  
06.12.1985.

26.04.1999.  
06.07.2004.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**"CHEMA - ELEKTROMET"**  
SPÓŁDZIELNIA PRACY  
35-105 Rzeszów, ul.Przemysłowa 9, skr.p.71  
tel.cent.(017) 862 05 90 ; sekr. 853 01 11  
854 93 69 ; fax 862 26 47  
NIP 813-02-67-639

ca Prezesa Zarządu  
mgr Ryszard Owski

Prezes Zarządu  
dr Jarosław ProńIEWSKI