

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Docile 10 000 IU/ml oralne kapi, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralnih kapi (40 kapi) sadrži 0,25 mg kolekalciferola (vitamina D₃), što odgovara 10 000 IU. Jedna kap sadrži 0,00625 mg kolekalciferola (vitamina D₃), što odgovara 250 IU.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina.

Bistra i bezbojna do zelenkastožuta uljna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Docile je indiciran za prevenciju i liječenje manjka vitamina D₃.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu i trajanje primjene treba individualno odrediti nadležni liječnik ovisno o opsegu potrebnog nadomještanja vitamina D₃. Dozu treba prilagoditi na temelju poželjnih serumskih vrijednosti 25-hidroksikolekalciferola (25(OH)D), težini bolesti i bolesnikova odgovora na liječenje.

Preporučene doze su sljedeće:

Odrasli

Prevenција: 2 – 4 kapi na dan (500 – 1000 IU/dan).

Liječenje: 4 – 16 kapi (1000 IU – 4000 IU) na dan tijekom najviše 12 tjedana. Nakon toga se mogu razmotriti niže doze za terapiju održavanja.

Pedijatrijska populacija

Dojenčad

Prevenција: 1 – 2 kapi na dan (250 – 500 IU/dan). Preporučena doza za nedonoščad iznosi 4 kapi (1000 IU/dan) do 40. tjedna gestacijske dobi. Zatim treba razmotriti niže doze.

Liječenje: do 4 kapi na dan (1000 IU/dan). Dnevna doza ne smije premašiti 1000 IU na dan u dojenčadi mlađe od 1 godine. Nakon toga se mogu razmotriti niže doze za terapiju održavanja.

Djeca i adolescenti (< 18 godina):

Prevenција: 2 – 4 kapi na dan (500 – 1000 IU/dan).

Liječenje: 4 – 8 kapi (1000 IU – 2000 IU) na dan tijekom najviše 12 tjedana. Nakon toga se mogu razmotriti niže doze za terapiju održavanja.

Trudnoća i dojenje

Prevenција: 2 – 4 kapi na dan (500 – 1000 IU/dan).

Liječenje: do 8 kapi na dan (2000 IU/dan).

Za određivanje optimalne doze i u slučaju prevencije i u slučaju liječenja treba slijediti nacionalne preporuke o dozi vitamina D₃ tijekom trudnoće. Potrebno je uzeti u obzir bolesničin status 25(OH)D-a i faktore rizika (vidjeti dio 4.6).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Može biti potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka Docile 10 000 IU oralne kapi u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije možda će biti potrebna viša doza. Tu dozu treba odrediti individualno, na temelju bolesnikove razine 25(OH)D-a i kliničkog statusa jetrene bolesti.

Određene okolnosti povezane su s visokim rizikom od manjka vitamina D₃ i mogu zahtijevati primjenu viših doza:

- osobe kod kojih je izlaganje suncu ograničeno i/ili neučinkovito zbog zaštitne odjeće ili stalnog korištenja kreme za sunčanje
- tamnople osobe
- neuobičajen režim prehrane (siromašan kalcijem, siromašan laktozom)
- trudnoća i dojenje
- pretile osobe (vidjeti dio 5.2)
- osobe koje borave u ustanovi ili bolnici
- istodobna primjena određenih lijekova (npr. antikonvulziva, glukokortikoida) (vidjeti dio 4.5)
- bolesnici s malapsorpcijom, uključujući upalnu bolest crijeva.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Bolesnike treba uputiti da Docile po mogućnosti uzimaju uz obrok (vidjeti dio 5.2).

Docile ima okus maslinovog ulja. Docile se može ukapati izravno u usta ili se radi lakšeg uzimanja može pomiješati sa žlicom ili malom količinom hladne ili mlake hrane neposredno prije primjene. Bolesnik se treba pobrinuti da uzme cijelu dozu.

Za primjenu u djece Docile se može pomiješati s malom količinom dječje hrane, jogurta, mlijeka, sira ili drugih mliječnih proizvoda. Roditelje treba upozoriti da ne miješaju Docile u bočicu s mlijekom ili posudu s kašastom hranom za slučaj da dijete ne pojede cijeli obrok (možda neće primiti cijelu dozu). Roditelj se treba pobrinuti da dijete primi cijelu dozu. Kod djece koja se ne doje propisanu dozu treba primijeniti uz obrok.

UPUTE ZA UPORABU

- Da biste otvorili bocu, istovremeno pritisnite i zakrenite plastični zatvarač.
- Odvijte plastično kućište koje prekriva stakleno tijelo kapaljke.
- Umetnite stakleno tijelo kapaljke u bocu da biste uvukli sadržaj. Prikupite propisani broj kapi.
- Da biste zatvorili bocu, izvadijte stakleno tijelo kapaljke i ponovno navijte plastični zatvarač.
- Pažljivo navijte plastično kućište na kapaljku da prekrijete stakleno tijelo.

- Stavite oba dijela lijeka (bocu i prekrivenu kapaljku) u originalnu kutiju pakiranja.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hiperkalcijemija, hiperkalciurija
- Bubrežni kamenci (nefrolitijaza, nefrokalcinoza) u bolesnika koji imaju kroničnu hiperkalcijemiju (vidjeti dio 4.4)
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2)
- Hipervitaminoza D

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je uzeti u obzir ukupnu dozu vitamina D₃ u slučajevima istodobnog uzimanja terapija koje već sadrže vitamin D₃, hrane obogaćene vitaminom D₃, korištenje mlijeka obogaćenog vitaminom D₃, kao i bolesnikovu razinu izloženosti suncu da bi se izbjeglo predoziranje.

Tijekom dugotrajnog liječenja visokim dozama vitamina D₃ potrebno je pratiti serumske razine 25-hidroksikolekalciferola, a liječenje treba prekinuti ako su serumske razine > 100 ng/ml (250 nmol/l).

Vitamin D₃ treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije zbog izmijenjenog metabolizma vitamina D₃ te pratiti učinak na razine kalcija i fosfata. Potrebno je razmotriti rizik od kalcifikacije mekih tkiva. U bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega vitamin D₃ u obliku kolekalciferola ne metabolizira se normalno pa je potrebno primijeniti druge oblike vitamina D₃.

Bolesnicima s hiperfosfatemijom vitamin D₃ treba primjenjivati uz oprez zbog rizika od kalcifikacije tkiva. Treba pratiti razine fosfata.

Dojenčad i mala djeca mogu biti osjetljiviji na dozu vitamina D₃ nego starija djeca i odrasli. Visoke doze mogu uzrokovati hiperkalcijemiju i hiperlipidemiju. Dnevna doza za dojenčad ne smije premašiti 1000 IU.

Potreban je oprez u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću koji se liječe srčanim glikozidima ili diureticima. Treba pratiti kalcijemiju i kalciuriju (vidjeti dio 4.5).

Docile treba propisivati uz oprez bolesnicima sa sarkoidozom zbog mogućeg pojačanog metabolizma vitamina D₃ u njegovu aktivnom obliku. U tih je bolesnika potrebno pratiti razine kalcija u serumu i mokraći.

Nema jasnih dokaza uzročne povezanosti nadomještanja vitamina D₃ i bubrežnih kamenaca, no rizik je moguć, osobito u kontekstu istodobne primjene nadomjestaka kalcija. Potrebu za dodatnim nadomještanjem kalcija treba individualno razmotriti. Nadomjeske kalcija treba davati pod pomnim liječničkim nadzorom. Primjena vitamina D₃ kontraindicirana je u bolesnika s bubrežnim kamencima (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod liječenja lijekovima koji sadrže digitalis i druge srčane glikozide primjena vitamina D₃ može povećati rizik od toksičnih učinaka digitalisa (aritmije). Potreban je strog liječnički nadzor, uz praćenje serumske koncentracije kalcija i elektrokardiografsko praćenje po potrebi.

U slučaju liječenja tiazidnim diureticima, koji smanjuju izlučivanje kalcija kroz mokraću, preporučuje se praćenje serumske koncentracije kalcija.

Istodobna primjena antikonvulziva (kao što je fenitoin) ili barbiturata (a možda i drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime) može smanjiti učinak vitamina D₃ metaboličkom inaktivacijom.

Istodobna primjena glukokortikoida može smanjiti učinak vitamina D₃.

Istodobno liječenje ionskim smolama poput kolestiramina, kolestipola, orlistata ili laksativima poput parafinskog ulja može smanjiti apsorpciju vitamina D₃ u probavnom sustavu.

Citotoksičan lijek aktinomycin i imidazolni antimikotici utječu na aktivnost vitamina D₃ inhibiranjem pretvorbe 25-hidroksi-vitamina D₃ u 1,25-dihidroksi-vitamin D₃ posredstvom bubrežnog enzima 25-hidroksi-vitamin D-1 hidroksilaze.

Ispitivanja na životinjama upućuju na moguće pojačano djelovanje varfarina kad se primjenjuje istodobno s kalciferolom. Iako nisu dostupni slični dokazi kod primjene s kolekalciferolom, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tih dvaju lijekova.

Istodobna primjena aluminijevog hidroksida i vitamina D₃ može dovesti do povećanja serumskih razina aluminija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Vitamin D₃ može se po potrebi uzimati tijekom trudnoće jer je manjak vitamina D₃ štetan za majku i dijete.

Nema podataka ili su podaci o primjeni kolekalciferola u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Preporučeni dnevni unos za trudnice iznosi 500 – 1000 IU, no u žena za koje se smatra da imaju manjak vitamina D₃ može biti potrebna veća doza (do 2000 IU/dan). Potrebe za vitaminom D₃ tijekom trudnoće mogu se razlikovati ovisno o težini bolesti i odgovoru na liječenje.

Dojenje

Vitamin D₃ može se po potrebi uzimati tijekom dojenja. Ovaj nadomjestak ne zamjenjuje primjenu vitamina D₃ u novorođenčeta.

Vitamin D₃ i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. To treba uzeti u obzir kad se vitamin D₃ primjenjuje novorođenčetu.

Nije opaženo predoziranje dojenčadi putem dojenja, međutim, kod propisivanja dodatnog vitamina D₃ dojenom djetetu liječnik treba uzeti u obzir dozu bilo kojeg dodatnog vitamina D₃ koji prima majka.

Plodnost

Nije prijavljeno da normalne razine endogenog vitamina D₃ imaju štetnih učinaka na plodnost.

Prema ispitivanjima na životinjama hipervitaminoza D₃ narušava endokrinu homeostazu, što pak privremeno narušava ženski reproduktivni sustav.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Docile ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost je definirana kako slijedi:

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija preosjetljivosti	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	slabost anoreksija žeđ	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	somnolencija konfuzija	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija flatulencija bol u abdomenu mučnina proljevi	rijetko
	povraćanje metalni okus suha usta pankreatitis	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip pruritus	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nefrokalciinoza poliurija polidipsija zatajenje bubrega nokturija	nepoznato
Poremećaji kardiovaskularnog sustava	hipertenzija aritmija oštećenje kardiovaskularnog sustava	nepoznato
Pretrage	hiperkalciurija hiperkalcijemija	manje često
	proteinurija hiperfosfatemija	nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi:

Predoziranje vitaminom D₃ manifestira se kao hiperkalcijemija i hiperkalciurija. Rani simptomi hiperkalcijemije mogu uključivati slabost, umor, somnolenciju, glavobolju, anoreksiju, suha usta, metalni okus, mučninu, povraćanje, grčeve u abdomenu, konstipaciju, proljev, vrtoglavicu, tinitus, ataksiju, egzantem, hipotoniju (u dojenčadi), bol u mišićima, bol u kostima i razdražljivost. Kronično predoziranje može dovesti do kalcifikacije krvnih žila i organa kao posljedice hiperkalcijemije. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Docile ako kalcijemija premaši 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) ili ako kalciurija premaši 300 mg/24 sata u odraslih, odnosno 4 – 6 mg/kg/dan u djece.

Liječenje u slučajevima predoziranja

Liječenje intoksikacije vitaminom D₃ sastoji se od prekida primjene i lijeka i nadomjestaka kalcija, održavanja prehrane s niskim udjelom kalcija, peroralne ili i.v. primjene tekućina te, po potrebi, kortikosteroida ili drugih lijekova, osobito diuretika koji pospješuju izlučivanje kalcija (npr. furosemid, etakrinska kiselina) da bi se smanjile serumske koncentracije kalcija. Može se primijeniti hemodijaliza ili peritonejska dijaliza s dijalizatom koji ne sadrži kalcij. U slučaju nedavnog unosa lijeka, ispiranje želuca ili emeza mogu spriječiti daljnju apsorpciju. Ako je lijek prošao kroz želudac, primjena mineralnog ulja može potaknuti eliminaciju fecesom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: vitamin D i analozi, kolekalciferol
ATK oznaka: A11CC05

Vitamin D₃ u svom biološki aktivnom obliku stimulira apsorpciju kalcija u crijevima, ugradnju kalcija u osteoid i oslobađanje kalcija iz koštanog tkiva. Pospješuje brzu i odgođenu pohranu kalcija u tankom crijevu. Također potiče pasivan i aktivan prijenos fosfata. U bubrezima inhibira izlučivanje kalcija i fosfata pospješujući tubularnu resorpciju. Biološki aktivan oblik vitamina D₃ izravno inhibira proizvodnju paratireoidnog hormona (PTH) u doštitnim žlijezdama. Lučenje PTH-a dodatno je inhibirano povećanom pohranom kalcija u tankom crijevu pod utjecajem biološki aktivnog vitamina D₃.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika vitamina D₃ dobro je poznata.

Apsorpcija

Vitamin D₃ dobro se apsorbira iz probavnog sustava u prisutnosti žuči, tako da bi primjena uz glavni dnevni obrok mogla olakšati apsorpciju vitamina D₃.

Distribucija i biotransformacija

Nakon apsorpcije vitamin D₃ ulazi u krvotok vezan za specifične α -globuline. Vitamin D₃ raspodjeljuje se u jetru, gdje prolazi hidroksilaciju u 25-hidroksikolekalciferol, a zatim u bubrezima daljnju hidroksilaciju u aktivni metabolit 1,25-dihidroksikolekalciferol (kalcitriol).

Manje se količine raspodjeljuju u masno i mišićno tkivo, gdje se pohranjuju u obliku vitamina D₃ za kasnije oslobađanje u cirkulaciju.

Eliminacija

Metaboliti cirkuliraju u krvi vezani za specifične α -globuline. Vitamin D₃ i njegovi metaboliti pretežno se izlučuju u feces putem žuči, a samo u malim količinama u mokraću.

Značajke u posebnoj skupini ispitanika i bolesnika

U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću dolazi do oštećenja metabolizma i gubitka vitamina D₃ (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Prijavljeno je da bolesnici s blagom jetrenom bolešću apsorbiraju vitamin D₃ jednako učinkovito kao i zdravi kontrolni ispitanici, dok su bolesnici s teškom jetrenom bolešću apsorbirali zanemarivu količinu kolekalciferola (vidjeti dio 4.2).

Raspoloživost vitamina D₃ u pretilih ispitanika smanjena je zbog velike količine masnog tkiva (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinička ispitivanja provedena na različitim životinjskim vrstama pokazala su da se toksični učinci javljaju u životinja pri puno višim dozama od onih potrebnih za terapijsku primjenu u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza najčešće prijavljeni učinci bili su povećana kalciurija, smanjena fosfaturija i proteinurija.

Kod primjene visokih doza prijavljena je hiperkalcijemija. U stanju produljene hiperkalcijemije histološke promjene (kalcifikacija) češće su nastajale u bubrezima, srcu, aorti, testisima, timusu i sluznici crijeva.

Kolekalciferol (vitamin D₃) se u visokim dozama pokazao teratogenim u životinja.

U dozama koje su ekvivalentne terapijskim dozama kolekalciferol (vitamin D₃) nema teratogeno djelovanje.

Kolekalciferol (vitamin D₃) nema potencijalno mutageno ili kancerogeno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

maslinovo ulje, rafinirano

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja boce lijek se smije koristiti najdulje 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od smeđeg soda-vapno-silikatnog stakla vrste III koja sadrži 10 ml oralnih kapi, otopine (što odgovara količini od 400 kapi), s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu obloženim folijom od polietilena niske gustoće.

Priložena je 1 kapaljka s tijelom od bezbojnog stakla vrste III i polipropilenskom kapicom. Jedna kutija sadrži 1 bocu i 1 kapaljku sa zaštitnim cilindrom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ABIOGEN PHARMA S.p.A.
Via Meucci, 36 - 56121
Ospedaletto (PI)
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-539497282

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.01.2022.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj, 2024.