

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 1964 21.04.08
Одобрено: N=2/24.03.2008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DEAVIT 10 ml oral drops, solution
ДЕАВИТ 10 ml перорални капки, разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (40 капки) разтвор съдържа активни вещества ретинол палмитат (*retinol palmitate*) 30 000 UI; ергокалциферол (*ergocalciferol*) 40 000 UI.

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор.

Прозрачна, жълта, масловидна течност, с мирис на слънчогледово масло и маслен вкус.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Дискератоза и хиперкератоза
- Ксерофталмия, хемералопия
- Смущения в обмяната на калция и фосфора
- Забавен растеж при деца
- Профилактика и лечение на начални лекостепенни рахитни прояви
- В комплексната терапия на средно тежки и тежки форми на рахит
- При хипофункция на паращитовидните жлези
- Като допълнително средство в комплексното лечение на респираторни, простудни заболявания, цистити, пиелити, стоматити, гастрити, ентерити, колити.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната дневна доза е:

- Възрастни – 11-16 капки/дневно
- Деца – 5-10 капки/дневно
- Кърмачета – 3-6 капки/дневно.

4.3 Противопоказания

Противопоказания за приложение на продукта са свръхчувствителност към някои от съставките му, хипервитаминоза А или D, остри или хронични чернодробни и бъбречни заболявания, генерализирана атеросклероза и сърдечна декомпенсация,



тежък калциево-фосфорен дисбаланс, свръхчувствителност към витамин А, някои от помощните вещества на продукта, фъстъци и соя.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Продуктът се прилага с внимание при възрастни пациенти, тъй като увеличеното внасяне на калций в организма стимулира развитието на атеросклероза.

Прилага се с внимание при хиперхолестеролемия, хиперкалциемия, хиперфосфатемия, свръхчувствителност към ефектите на витамин D, язвена болест, саркоидоза и белодробна туберкулоза.

Фъстъченото масло, съдържащо се в състава на витамин А, може да предизвика реакции на свръхчувствителност при пациенти, алергични към фъстъци и соя. (виж т. 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени форми и други форми на взаимодействие

Да се вземат предвид следните лекарствени взаимодействия:

- Едновременното приложение с лаксативни средства, холестирамин, колестипол и сукралфат води до нарушена резорбция и дефицит на витамини А и D.
- Алуминий-съдържащите продукти понижават резорбцията му поради преципитация на жлъчните киселини.
- Витамин Е повишава степента на резорбция на витамин А, усилва епителотоничните му свойства и го предпазва от окислително разграждане. Тироксин понижават ефекта на витамин А.
- Високите дози витамин А намаляват противоскорбутното действие на аскорбиновата киселина и могат да предизвикат недоимък на витамин D.
- Едновременното приложение на витамини А и D намалява значително токсичното действие на последния.
- Оралните контрацептиви понижават плазмените нива на витамин А и го изчерпват от депата.
- Барбитурати и хидантоинови производни понижават ефекта на витамин D по пътя на ензимна индукция. Витамин D антагонизира ефектите на калцитонин.
- Едновременното приложение с калций-съдържащи продукти и тиазидни диуретици води до повишен риск от хиперкалциемия.
- Витамин А потиска ефектите на кортикостероидите при перорално приложение, а при локално приложение се потенцира епителотоничния му ефект.

4.6 Бременност и кърмене

В периода на бременността и кърменето се прилага с внимание, с точно индивидуализиране на дозата и продължителността на приема.



Бременност

Витамин А – има данни, че дневни дози, по-високи от 6 000 UI могат да имат тератогенен ефект (аномалии на уринарния тракт, изоставане в растежа, нарушено затваряне на епифизите). Приемът над 15 000 UI/дневно през периода на ранната бременност крие висок риск от развитие на родилни дефекти на структурите, произхождащи от краниалната невронална тръба.

Витамин D – свръхдозирането също често е свързано с фетални аномалии – потискане на паратиреоидната функция, ментална ретардация, вродена аортна стеноза. Хиперкалциемията на майката много често води до свръхчувствителност на новороденото към ефектите на витамина.

Кърмене

Витамин А – съществуват данни, че витамин А преминава в майчината кърма. Дозирането при кърмачки трябва да се индивидуализира.

Витамин D – някои от субстанциите се откриват в майчината кърма, което налага внимание при прилагането при кърмачки. Препоръчва се следене на кърмачето за поява на хиперкалциемия и токсичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При продължително приложение във високи дози е възможно развитие на лесна уморяемост и сънливост, които при определени условия могат да повлияят негативно двигателната дейност и способността за концентрация на вниманието.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Прилагането и на двата витамина в ексцесивни дози води до развитие на остра и хронична токсичност.

Изследвания

Ексцесивният прием на витамин D води до хиперкалциемия и хиперкалциурия.

Сърдечни нарушения

Високите дози витамин D водят до поява на сърдечни аритмии и хипертония.

Вродени, фамилни и генетични нарушения

Високите дози витамин А по време на бременността крият тератогенен риск (аномалии на уринарния тракт, изоставане в растежа, нарушено затваряне на епифизите).

Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Нормохромна макроцитна анемия се развива при пациенти, приемащи 150 000 UI/дневно витамин А в продължение на месеци. При деца се наблюдава нормоцитна нормохромна анемия и тромбоцитопения.



Нарушения на нервната система

Хипервитаминоза А (хронична токсичност) води до поява на лесна уморемост, раздразнителност, главоболие.

Острата токсичност се изразява в седация, замайване, увеличено интракраниално налягане (в резултат на предварително затваряне на фонтанелите). Последното може да имитира клиничната картина на интракраниален тумор.

Свръхдозираването на витамин D предизвиква главоболие, световъртеж, отпадналост, замайване и чувство за жажда, апатия.

Нарушения от страна на очите

Хипервитаминоза А се проявява с едем на папилите, тинитус и смущения в зрението.

Стомашно-чревни нарушения

Анорексия, гадене, повръщане, загуба на тегло са свързани с хронична витамин А токсичност.

Свръхдозираването на витамин D предизвиква анорексия, гадене, повръщане, разстройство.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Хипервитаминоза А води до ноктурия.

Повишеният прием на витамин D води до полиурия и калкулоза на бъбреците и бъбречна дисфункция.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Острата токсичност с витамин А се изразява в еритема, пруритус, десквамация.

Промените при хронична токсичност се изразяват в пожълтяване, сухота, чувствителност към светлина, алоpecia, чупливост на косъма, напукване и кървене на устните, подкожни отоци.

Хипервитаминоза D предизвиква повишено потоотделяне.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Хипервитаминоза А се проявява с остеопороза, костни и ставни болки, при децата предварителното затваряне на епифизите води до спиране на костния растеж.

Предозираването на витамин D води до поява на мускулна слабост и болки в костите.

Съдови нарушения

Повишеният прием на витамин D предизвиква атеросклеротични изменения в съдовете.

Нарушения на имунната система

Хроничната интоксикация с витамин А води до повишена честота на респираторните и стомашно-чревни инфекции, както и по-тежко протичане на морбили.

При свръхдозираване на витамин D са наблюдавани реакции на свръхчувствителност.



Хепатобилиарни нарушения

Екссесивното натрупване на витамин А в пространствата на Дисе води до портална хипертензия и хепатоцелуларна дисфункция в резултат на фиброза и нарушение на синусоидалния кръвен ток. Рядко са наблюдавани иктер и хепатомегалия.

4.9 Предозиране

Симптоми – клиничната картина на предозиране на витамин D включва характерни за хиперкалциемията симптоми от страна на храносмилателната система, ЦНС и бъбреците – гадене, повръщане, полиурия, полидипсия, запек, дехидратация, впоследствие апатия, сънливост, унесеност, гърчове, централна парализа и кома.

Остра интоксикация с витамин А настъпва при прием на 60000–100000 UI еднократно. Проявява се с безсъние, главоболие и синдроми на повишено вътречерепно налягане – световъртеж, гадене, повръщане, хидроцефалия.

При продължително прилагане на витамин А във високи дози – 20 000 UI за деца и 40000 UI за възрастни/дневно се наблюдават лесна уморяемост, безапетитие, алоpecia, менструални нарушения, сънливост, алергични реакции. Тези реакции могат да персистират до 6 месеца след продължително предозиране на витамин А. Понякога се наблюдават дистрофични промени на кожата и нейните придатъци, кортикална хиперостоза на дългите кости с преждевременно затваряне на епифизите.

Лечение – прекратява се прилагането на продукта, започва се лечение с манитол, кортикостероиди и витамин Е.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Витамини А и D комбинация, АТС А11 СВ 0.

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологичното действие на ергокалциферол (витамин D) се изразява с ефекти, свързани с резорбцията на калций и неорганични фосфати от гастроинтестиналния тракт, регулиране на калциево-фосфорната хомеостаза и обмяната на калциевите соли в костите и остеоидните тъкани.

Витамин D има три основни функции:

- Осигурява минерализацията на скелета
- Предотвратява хипокалциемичната тетания
- Участва в мускулната обмяна и функции.

Главното му действие е осигуряване на определено калциево и фосфорно ниво в плазмата, необходимо за минерализацията на костите и за поддържане на калциевата хомеостаза. Осъществява се чрез:



- Стимулиране на калциевата резорбция в червата посредством активен транспорт на калций и пасивен на фосфор
- Активиране на фосфорния транспорт, независимо от калциевия
- Повишаване на тубулната резорбция на калций и фосфор в бъбреците
- Мобилизиране на калция в костите.

В чревните и тубулните клетки под влияние на витамин D-хормона се осъществява трансцелуларен транспорт на калциев и фосфорни йони, които се включват в костната минерализация и контракцията на мускулите.

Химически ретинол (витамин А) представлява полиенов алкохол и притежава изключително благоприятно въздействие по отношение кожната и лигавичната регенерация. Той е антиксерофтальмичен витамин.

Ретинол участва в протеиновата обмяна на кожата и в синтеза на зрителния пигмент родопсин. Включва се в обмяната на мукополизахаридите. При недоимък на ретинол се нарушава равновесието на метионин и цистеин в епителните клетки, което води до повишаване на тяхната ранимост и склонност към вроговяване. Дефицитът на витамин А води до потискане синтезата на гликоген от глицерин, лактат и ацетат и се инхибира трансформацията на триозата в глюкоза.

Зрителният пигмент родопсин представлява съединение на 11-цис-ретинол с протеини и за ресинтеза му е необходимо допълнително внасяне на ретинол с храната. Ретинол осигурява светлинната адаптация на окото.

Алдехидите на витамин А се отъждествяват с фоточувствителните пигменти в пръчиците и колбичките на ретината.

Витамин А стимулира синтеза на надбъбречните хормони, като катализира превръщането на прегналон в андростендион и на дезоксикортикостерол в кортикостерон. Функцията на ретинол като растежен витамин вероятно е свързана с неговото стимулиращо действие върху синтезата на половите хормони и кортикостероидите. Участва във формирането на скелета, повишава устойчивостта на организма към ниски температури и инфекциозни заболявания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорален прием витамин D се резорбира предимно в йеюнума. Дуоденалната му резорбция е несъществена. В лимфата се открива предимно свободен калциферол и само минимална част е свързана с ненаситените мастни киселини. Резорбцията на калциферол се осъществява на два етапа. Преминаването през чревната лигавица е бърз процес, докато лимфният транспорт е много по-бавен. След прилагане на маркиран калциферол, след около 18 часа в лимфата се открива около 50% от приложената доза. За оптимална резорбция е необходим таурохолат. Плазменият транспорт се осъществява от специфичен α -глобулин. При нарушена панкреатична функция и стеаторея практически не се резорбира.

Витамин А се резорбира изцяло в стомашно-чревния тракт, но резорбцията му може да се забави при наличие на малабсорбционен синдром, нисък внос на протеини и нарушени панкреатични и чернодробни функции.



Разпределение

Натрупва се в мастната и мускулната тъкан за дълъг период от време. Освобождава се бавно от депата при излагане на кожата на слънчева или ултравиолетова светлина.

Ергокалциферол и холекалциферол имат бавно начало и продължително действие; калцитриол и неговият аналог алфакалцидол имат по-бързо начало на действие и по-кратък елиминационен полуживот.

Серумното ниво на витамин D е средно 35,4 ng/ml; на 25(OH)D през зимата е 14,6 ng/ml (36,5 nmol/l), а през лятото – 36,2 ng/ml (90,5 nmol/l) и на 1,25(OH)₂ D е 38 ng/ml (113 nmol/l). Активността на метаболитите е по-висока от тази на витамин D: на 25(OH)D от 2 до 5 пъти, а на 1,25(OH)₂ D – около 13 пъти.

Естерите на витамин А се хидролизират от панкреатичните ензими до ретинол, който впоследствие се резорбира и реестерифицира. Известни количества ретинол се натрупват в черния дроб и се освобождават, свързани със специфичен α_1 -глобулин (ретинол-свързващ протеин) в кръвта.

Нормалната плазмена концентрация на витамина е 15-20 UI/100 ml. Общото му количество при здрави индивиди е 200-700 mg.

Метаболизъм

Холекалциферол и ергокалциферол се хидроксилират в черния дроб от витамин D₂₅-хидроксилаза и формират съответно 25-хидроксихолекалциферол (калцифедиол) и 25-хидроксиергокалциферол. Те претърпяват по-нататъшно хидроксилиране в бъбреците чрез ензима витамин D₁-хидроксилаза и формират активните метаболити 1,25-дихидроксихолекалциферол и 1,25-дихидроксиергокалциферол. По-нататъшният метаболизъм също се осъществява в бъбреците, формирайки 1,24,25-трихидрокси деривати.

Свободният от депата витамин А (ретинол) се подлага на глюкуронидна конюгация и последваща оксидация до ретинал и ретиноева киселина.

Екскреция

Елиминационният полуживот на витамин D е средно 62 часа, а на някои от неговите метаболити – 7 до 14 дни.

Витамин D и неговите деривати се екскретират основно с жлъчката и фецеса, и само минимални количества се откриват в урината. Наблюдава се незначителен ентоерохепатален кръговрат. Витамин D се открива в майчината кърма.

Метаболитите на витамин А се екскретират с урината и фецеса. Открива се в майчиното мляко и не преминава в непроменен вид плацентарната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Толерантността към високите дози витамин D е различна при различните животински видове. Кучета, морски свинчета и плъхове се нуждаят от по-високи дози, докато зайците – по-ниски, за да развият клинична картина на интоксикация. При дневен орален прием на 46 000 UI/kg до обща доза 2 500 000 UI плъховете показват 100% смъртност, докато при интрамускулно приложение на еквивалентни дневни дози до обща доза 3 700 000 UI смъртни случаи не са наблюдавани.

Клиничната картина на интоксикация при опитни животни (мишки, плъхове, зайци, котки, кучета, маймуни), третирани с покачващи се дози витамин D показва хиперкалциемия с хиперфосфатемия, съпроводени с леко покачване на серумната алкална фосфатаза. В артериалната кръв рН е около 7,8 и е израз на метаболитна алкалоза. Калциеви отлагания под формата на калциеви карбонати и фосфати се откриват в бъбреците, миокарда, артериалните съдове, паратиреоидните жлези, белодробните алвеоли, панкреаса и червата. Най-сериозно се засягат бъбреците, като настъпващата уремия е и най-честата причина за смъртта.

В таблици 1 и 2 са представени данни за остра, подостра и хронична токсичност на витамин D.

Таблица 1.

Остра токсичност (LD₅₀)

Витамин D (UI/kg тел. маса)		
Вид животни	Перорално приложение	Интрамускулно приложение
Мишки плъхове	> 16 000 000	> 1 250 000

Таблица 2.

Подостра и хронична токсичност (LD₅₀)

Витамин D (UI/kg тел. маса)			
Вид животни	Перорално приложение	Интрамускулно приложение	Време (дни)
Мишки	8 000 000		10
плъхове	> 900 000	> 46 000	14
			80

На таблица 3 и 4 са представени данни за остра и подостра токсичност при мишки:

Единична перорална доза от 1 600 000 UI витамин А, приложена при плъхове, на 5-ия час предизвиква конвулсии, тремор, диария и рязко и драстично понижение на телесната маса.



Таблица 3.

Остра токсичност (LD₅₀) при бели мишки по Vachtold

Витамин А (UI/kg тел. маса)		
Производно	Перорална доза	Интраперитонеална доза
Retinol	> 13 200 000	6 600 000
Retinyl palmitate	54 000 000	14 900 000
Retinyl acetate	> 14 500 000	

Таблица 4.

Подостра токсичност (LD₅₀) при бели мишки

Витамин А (UI/kg тел. маса)			
Производно	Перорална доза	Интраперитонеална доза	Време (дни)
Retinol	8 840 000	4 980 000	5
Retinyl palmitate	13 575 000	10 100 000	5

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хлорокрезол; слънчогледово масло, рафинирано.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Една година от датата на производство, един месец след отваряне на опаковката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

По 10 ml разтвор в бутилка от кафяво стъкло, с пластмасова капачка с откапващо устройство, в картонена кутия, заедно с листовка за потребителя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ № 20020607/23.07.2002.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

23. 07. 2002.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2008.

