

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Boncel, 25 000 IU, roztwór doustny
Boncel, 100 000 IU, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Boncel 25 000 IU:
Każda ampułka 1 ml zawiera 0,625 mg cholekalcyferolu (witaminy D₃), co odpowiada 25 000 IU.

Boncel 100 000 IU:
Każda ampułka 1 ml zawiera 2,5 mg cholekalcyferolu (witaminy D₃), co odpowiada 100 000 IU.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny
Klarowny, lekko żółty, oleisty płyn o pomarańczowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Początkowe leczenie objawowego niedoboru witaminy D u osób dorosłych (stężenie 25(OH)D₃ w surowicy < 25 nmol/l, co odpowiada < 10 ng/ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka powinna być ustalana indywidualnie przez lekarza prowadzącego.
Do wstępnego leczenia niedoboru witaminy D i pod nadzorem medycznym zaleca się jednokrotne podanie skumulowanej dawki 100 000 IU w ciągu 1 tygodnia.

Można podać 1 ampułkę produktu leczniczego Boncel 100 000 IU w jednej dawce lub 4 ampułki produktu leczniczego Boncel 25 000 IU w ciągu tygodnia. (100 000 IU, patrz punkt 4.4).

Decyzja o konieczności dodatkowego leczenia produktem leczniczym Boncel musi zostać podjęta przez lekarza prowadzącego. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu i wapnia w surowicy. Potrzebę dalszego monitorowania można indywidualnie dostosować, kierując się wielkością dawki oraz odpowiedzią pacjenta na leczenie. Rozpoczęte leczenie niedoboru witaminy D powinno być kontynuowane dawką podtrzymującą cholekalcyferolu. Leczenie podtrzymujące wymaga preparatów cholekalcyferolu o niższej mocy.

Alternatywnie można zastosować obowiązujące w Polsce zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu niedoboru witaminy D.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego Boncel nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Boncel u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Sposób podawania

Roztwór należy przyjmować z łyżką płynu. Długość okresu przyjmowania produktu leczniczego Boncel zależy od przebiegu choroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia i (lub) hiperkalciuria.
- Kamica nerkowa.
- Poważne zaburzenia czynności nerek.
- Hiperwitaminoza D.
- Rzekoma niedoczynność przysadczyc, ponieważ zapotrzebowanie na witaminę D może być zmniejszone z powodu okresów prawidłowej wrażliwości na witaminę D, prowadząc do ryzyka długotrwałego przedawkowania. W takich przypadkach są dostępne pochodne witaminy D, których stężenie łatwiej jest kontrolować.
- Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat).
- Przyjmowanie przez pacjenta innych produktów zawierających witaminę D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Roztwory witaminy D₃ o dużym stężeniu mogą w przypadku błędnego dawkowania łatwo doprowadzić do zatrucia witaminą D. W związku z tym, zgłaszano ciężkie przypadki hiperkalcemii następujące po zastosowaniu dużych dawek witaminy D.

Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Boncel należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i w moczu oraz kontrolować czynność nerek poprzez pomiary stężenia kreatyniny w surowicy. Taka kontrola jest szczególnie ważna u pacjentów w podeszłym wieku oraz w przypadku jednoczesnego stosowania glikozydów nasercowych lub leków moczopędnych. W przypadku hiperkalcemii lub oznak zaburzenia czynności nerek, dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia jest zalecane, gdy zawartość wapnia w moczu jest większa niż 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).

U pacjentów z idiopatyczną hiperkalcemią dziecięcą (np. mutacją CYP24A1 lub SLC34A1) ryzyko wystąpienia hiperkalcemii i skutków ubocznych (np. hiperkalciurii, wapnicy nerkowej, kamicy nerkowej) wzrasta w wyniku kumulacji aktywnej witaminy D. Idiopatyczna hiperkalcemia dziecięca może być bezobjawowa i niezdiagnozowana na początku terapii witaminą D. Może zostać zdemaskowana i stać się klinicznie widoczna po suplementacji witaminą D.

Produkt leczniczy Boncel należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzonym wydalaniem wapnia i fosforanów, leczonych pochodnymi benzotiadiazyny oraz pacjentów unieruchomionych (ryzyko hiperkalcemii i hiperkalciurii). U takich pacjentów należy monitorować zawartość wapnia we krwi i w moczu.

Pacjentom z sarkoidozą produkt leczniczy Boncel należy przepisywać z zachowaniem ostrożności ze względu na ryzyko zwiększonego metabolizmu witaminy D do jej czynnej postaci. U takich pacjentów należy monitorować zawartość wapnia w surowicy i w moczu.

U pacjentów z niewydolnością nerek leczonych produktem leczniczym Boncel należy monitorować wpływ na metabolizm wapnia i fosforanów.

Dodatkowe podawanie wapnia powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza. W takich przypadkach konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i w moczu (patrz wyżej).
Doustne przyjmowanie dużych dawek witaminy D (500 000 IU w jednym rocznym bolusie) prowadzi do zwiększenia ryzyka złamań u osób w podeszłym wieku, przy czym największy wzrost ryzyka występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Boncel jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenytoina lub barbiturany mogą osłabić działanie witaminy D.

Diuretyki tiazydowe mogą prowadzić do hiperkalcemii, ze względu na zmniejszenie wydalania wapnia przez nerki. W związku z tym, podczas długotrwałego leczenia należy monitorować stężenie wapnia we krwi i w moczu.

Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów może ograniczać działanie witaminy D.

Toksyczność glikozydów nasercowych w połączeniu z witaminą D może się nasilić w wyniku wzrostu stężenia wapnia (zwiększenie ryzyka arytmii serca). Konieczne jest monitorowanie EKG oraz stężenia wapnia w osoczu i w moczu.

Jednoczesne leczenie żywicami jonowymiennymi takimi jak kolestyramina lub lekami przeczyszczającymi takimi jak olej parafinowy może zmniejszyć wchłanianie witaminy D z układu pokarmowego.

Lek cytotoksyczny aktynomycyna oraz imidazolowe leki przeciwgrzybicze zakłócają działanie witaminy D poprzez hamowanie konwersji 25-hydroksywitaminy D do 1,25-dihydroksywitaminy D przez enzym nerkowy - 1-hydroksylazę 25-hydroksywitaminy D.

Ryfampicyna może ograniczać skuteczność cholekalcyferolu z powodu indukcji enzymów wątrobowych.

Izoniazyd może ograniczać skuteczność cholekalcyferolu z powodu hamowania aktywacji metabolicznej cholekalcyferolu.

Należy unikać łączenia produktu leczniczego Boncel z metabolitami lub analogami witaminy D.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Podczas ciąży i laktacji nie zaleca się stosowania preparatów o dużej mocy. Należy stosować preparaty o małej mocy.

Ciąża

Niedobór witaminy D jest szkodliwy dla matki i dziecka. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że duże dawki witaminy D mają działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Należy unikać przedawkowania witaminy D w czasie ciąży, ponieważ długotrwała hiperkalcemia może prowadzić do opóźnienia rozwoju fizycznego i psychicznego, nadzastawkowego zwężenia aorty oraz retinopatii u dziecka (patrz punkt 4.4).

W przypadku niedoboru witaminy D, zalecana dawka zależy od krajowych wytycznych, jednak maksymalna dawka nie powinna przekraczać 4 000 IU/dobę. Nie zaleca się leczenia kobiet w ciąży dużymi dawkami witaminy D.

Karmienie piersią

Witamina D₃ i jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Należy to wziąć pod uwagę, podając dodatkową witaminę D dziecku. Nie zaleca się leczenia kobiet karmiących piersią dużymi dawkami witaminy D.

Płodność

Nie oczekuje się, by prawidłowe stężenia endogennej witaminy D miały niepożądany wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych danych na temat wpływu produktu leczniczego Boncel na zdolność prowadzenia pojazdów. Taki wpływ jest jednak mało prawdopodobny.

4.8 Działania niepożądane

Cholekalcyferol może powodować następujące działania niepożądane, szczególnie w przypadku przedawkowania:

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości występowania działań niepożądanych nie są znane, ponieważ nie zostały przeprowadzone bardziej szczegółowe badania kliniczne, które pozwoliłyby je oszacować. Zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: hiperkalcemia, hiperkalciuria.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Nieznana: zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha, bóle żołądka, biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, wysypka, pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Ergokalcyferol (witamina D₂) i cholekalcyferol (witamina D₃) mają stosunkowo niski indeks terapeutyczny. Próg zatrucia witaminą D wynosi od 40 000 do 100 000 IU na dobę przez od 1 do 2 miesięcy u osób dorosłych z prawidłową czynnością przytarczyc. Niemowlęta i małe dzieci mogą silnie reagować na znacznie mniejsze dawki. Dlatego też nie należy przyjmować witaminy D bez nadzoru lekarza.

Przedawkowanie prowadzi do wzrostu stężenia fosforu we krwi i w moczu, jak również do hiperkalcemii, i w konsekwencji do złogów wapnia w tkankach oraz, przede wszystkim, w nerkach (kamienie nerkowe i zwapnienie nerek) i w naczyniach krwionośnych.

Objawy zatrucia są mało charakterystyczne i przejawiają się nudnościami, wymiotami, początkowo również biegunką, potem zaparciem, utratą apetytu, zmęczeniem, bólem głowy, bólem mięśni, bólem stawów, osłabieniem mięśni, nadmierną sennością, azotemią, wzmożonym pragnieniem, zwiększoną potrzebą oddawania moczu, a w ostatnim etapie odwodnieniem. Typowe wyniki biochemiczne obejmują hiperkalcemię, hiperkalciurię, jak również zwiększone stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu.

Leczenie przedawkowania

Objawy przewlekłego przedawkowania witaminy D mogą wymagać wymuszonej diurezy, jak również podania glikokortykoidów lub kalcytoniny.

Przedawkowanie wymaga środków do leczenia hiperkalcemii, często utrzymującej się i w niektórych okolicznościach zagrażającej życiu.

Pierwszym sposobem postępowania jest przerwanie przyjmowania witaminy D; ustępowanie hiperkalcemii w wyniku zatrucia witaminą D trwa kilka tygodni.

W zależności od stopnia hiperkalcemii, postępowanie obejmuje dietę bezwapniową lub o niskiej zawartości wapnia, obfite spożycie płynów, zwiększenie wydalania moczu za pomocą furosemidu oraz przyjmowanie glikokortykoidów i kalcytoniny.

Jeśli czynność nerek jest wystarczająca, stężenie wapnia we krwi można skutecznie obniżyć poprzez infuzję izotonicznego roztworu chlorku sodu (3-6 litrów w ciągu 24 godzin) z dodatkiem furosemidu, a w pewnych okolicznościach również 15 mg/kg masy ciała/godzinę edetynianu sodu, przy ciągłym monitorowaniu stężenia wapnia i EKG. W przypadku oligurii konieczna jest natomiast hemodializa (z bezwapniowym dializatem).

Nie ma specjalnego antidotum.

Zaleca się poinformowanie pacjentów długotrwale leczonych większymi dawkami witaminy D o objawach możliwego przedawkowania (nudności, wymioty, początkowo również biegunka, później zaparcia, brak apetytu, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, osłabienie mięśni, nadmierna senność, azotemia, nadmierne pragnienie i wielomocz).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D, cholekalcyferol, kod ATC: A11CC05

Cholekalcyferol (witamina D₃) powstaje w skórze pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UV i przyjmuje biologicznie aktywną postać 1,25-dihydroksycholekalcyferolu po dwukrotnej hydroksylacji, najpierw w wątrobie (pozycja 25), a następnie w tkankach nerek (pozycja 1). Wraz z parathormonem i kalcytoniną, 1,25-dihydroksycholekalcyferol ma znaczący wpływ na regulację metabolizmu wapnia i fosforanów. Przy niedoborze witaminy D szkielet nie ulega kalcyfikacji (co prowadzi do krzywicy) lub zachodzi odwapnienie kości (co prowadzi do osteomalacji).

Zgodnie z wytwarzaniem, regulacją fizjologiczną i mechanizmem działania, witaminę D₃ należy uznać za prekursora hormonu steroidowego. Oprócz fizjologicznego wytwarzania w skórze, cholekalcyferol może być dostarczany w pokarmie lub w postaci leku. Ponieważ w tym ostatnim przypadku obchodzona jest inhibicja skórnej syntezy witaminy D przez produkt, może dojść do przedawkowania i zatrucia. Ergokalcyferol (witamina D₂) jest syntetyzowana przez rośliny. Ludzki organizm aktywuje ją metabolicznie w taki sam sposób jak cholekalcyferol. Wywiera takie same skutki jakościowe i ilościowe.

Zapotrzebowanie osób dorosłych wynosi 5 µg na dobę, co odpowiada 200 IU. Zdrowi dorośli mogą sami pokryć zapotrzebowanie wytwarzając witaminę D dzięki wystarczającej ekspozycji na światło słoneczne. Witamina D dostarczana z pokarmem odgrywa podrzędną rolę, ale może być ważna w krytycznych warunkach (klimat, styl życia).

Tran i ryby są szczególnie bogate w witaminę D; niewielkie ilości znajdują się w mięsie, żółtku jaj, mleku, produktach mlecznych i awokado.

Związane z niedoborem choroby mogą wystąpić między innymi u niedojrzałych noworodków-wcześnieaków, niemowląt karmionych wyłącznie piersią przez okres dłuższy niż sześć miesięcy bez pokarmów zawierających wapń i dzieci karmionych zgodnie z dietą ściśle wegetariańską. Przyczynę rzadko występującego niedoboru witaminy D u dorosłych może stanowić niedożywienie, niedostateczna ekspozycja na światło UV, zespół złego wchłaniania i złe trawienie, marskość wątroby oraz niewydolność nerek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przyjmowane z pokarmem dawki witaminy D są prawie całkowicie wchłaniane wraz z zawartymi w pokarmie lipidami. Większe dawki są wchłaniane w około 2/3. Wystawiona na promieniowanie UV skóra syntetyzuje witaminę D z 7-dehydrocholesterolu. Witamina D jest przekazywana do wątroby za pomocą specyficznego białka transportowego. W wątrobie ulega hydroksylacji do 25-hydroksycholekalcyferolu. Witamina D i jej metabolity są wydalane z żółcią i kałem.

Witamina D jest magazynowana w tkance tłuszczowej i dlatego ma długi biologiczny okres półtrwania. Po przyjęciu wysokich dawek witaminy D stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy może być zwiększone przez kilka miesięcy. Hiperkalcemia z powodu przedawkowania może utrzymywać się przez kilka tygodni (patrz punkt 4.9 Przedawkowanie).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że cholekalcyferol w dużych dawkach ma działanie teratogenne u zwierząt (4-15-krotność dawki podawanej ludziom). U potomstwa królików otrzymujących duże dawki witaminy D wystąpiły zmiany anatomiczne podobne do zmian związanych z nadzastawkowym zwężeniem aorty, a u potomstwa, u którego takie zmiany nie wystąpiły, obserwowano toksyczność naczyniową podobną do występującej u dorosłych po ostrym zatruciu witaminą D.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tokoferylu octan
Poliglicerolu oleinian (E 475),
Olej z oliwek oczyszczony
Olejek ze skórki słodkiej pomarańczy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z PVC/PVDC/PE:

Opakowanie zawiera 1, 2, 3 lub 4 x 1 ml przezroczyste, termicznie formowane ampułki z PVC/PVDC/PE. Każde opakowanie po 1, 2, 3 lub 4 ampułki jest umieszczone w tekturowym pudełku z nadrukiem wraz z ulotką informacyjną (1, 2, 3, 4 ampułki w pudełku).

Boncel 25 000 IU: opakowanie zawierające 48 ampulek jest dostępne tylko do użytku szpitalnego.

Ampułki z PVC/PVDC/PE w przezroczystej torebce:

Opakowanie zawiera 1, 2, 3 lub 4 x 1 ml przezroczyste, termicznie formowane ampułki z PVC/PVDC/PE. Każde opakowanie po 1, 2, 3 lub 4 ampułki jest umieszczone w zgrzewanej, przezroczystej torebce (poliamid/PE). Torebka jest umieszczona w tekturowym pudełku z nadrukiem wraz z ulotką informacyjną (1, 2, 3 lub 4 ampułki w pudełku).

Boncel 25 000 IU: opakowanie zawierające 48 ampulek jest dostępne tylko do użytku szpitalnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UAB „Orivas”
J. Jasinskio g. 16B
LT-03163 Wilno
Litwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boncel, 25 000 IU, roztwór doustny, pozwolenie nr 26760

Boncel, 100 000 IU, roztwór doustny, pozwolenie nr 26761

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Boncel, 25 000 IU, roztwór doustny: 01.12.2021
Boncel, 100 000 IU, roztwór doustny: 01.12.2021

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

23.05.2024