

# DENURIX 2400

## Vitamina D2

## 65.600 UI / ml

### Solución vía oral - Gotas

#### Industria Argentina

#### Venta bajo receta

##### FÓRMULA

Cada 100 ml contiene:
**Principio activo:** Vitamina D2 6.560.000 UI (164 mg).
**Excipientes:** Glicerina 4.50 g, Butilhidroxitolueno 0.03 g, Metilparabeno 0.03 g, Sacarina 0.12 g, Propilparabeno 0.07 g, Vitamina E acetato 19.00 g, Aceite de maiz c.s.p. 100 ml.

**1 gota = 2.400 UI de Vitamina D2.**

##### ACCION TERAPÉUTICA

Aporte de vitamina D. Código ATC: A11C C01.

##### INDICACIONES

Coadyuvante en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, con una ingesta adecuada de calcio y exposición a la luz solar. Asimismo en ancianos y pacientes con hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, raquitismo vitamino-D dependiente, hipofosfatemia familiar, hipocalcemia por hipoparatiroidismo y osteomalacia por terapia anticonvulsiva prolonga-da.

##### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La vitamina D2 es un análogo de la vitamina D (vitamina liposoluble) esencial para promover la absorción y utilización del calcio y el fosfato y para la normal calcificación del hueso. Puede considerarse una prodroga ya que son sus metabolitos activos los que participan en la regulación del calcio sérico aumentando la absorción de calcio y fósforo (fosfatos) en el intestino delgado, lo que permite incrementar la concentración sérica de estos iones y promueve la mineralización del hueso. También aumenta la incorporación y resorción de minerales en el hueso, a la vez que promueve la resorción de fosfatos de los túbulos renales. También disminuye la excreción de calcio por el riñón. Estos procesos permiten mantener el calcio y el fosfato plasmático en concentraciones esenciales para la actividad neuromuscular normal y otras funciones que dependen del calcio, además de la mineralización del hueso. Actualmente se sabe que la vitamina D tiene efectos directos e indirectos sobre las células responsa-bles de la mineralización ósea.

El calcitriol, la forma activa de la vitamina D, se fija a los receptores citosólicos dentro de las células efectoras, el complejo receptor-hormona interacciona con el DNA de ciertos genes incrementando o inhibiendo su transcripción. El análisis estructural del receptor para el calcitriol indica que pertenece a la misma familia de supergenes que los receptores para esteroides. Pero el calcitriol también ejerce algunos pocos efectos demasiado rápidos para ser explicados por su acción sobre el genoma. Los metabolitos de la vitamina D influyen además, en el metabolismo del magnesio.

##### FARMACOCINÉTICA

**Absorción y Distribución:** La vitamina D2 se absorbe rápidamente en el intestino delgado (proximal o distal); para ello es necesaria la presencia de sales biliares. La absorción está reducida en pacientes con problemas hepáticos y síndrome de mala absorción.

**Unión a proteínas:** se une a alfa globulinas específicas para el transporte.

**Tiempo para el establecimiento de la acción:** 12 a 24 horas. El efecto terapéutico puede requerir 10 a 14 días.

**Metabolismo:** La vitamina D2 se almacena en varios tejidos (adiposo, riñón, bazo), pero principalmente lo hace en el hígado donde es convertido en 25-hidroxiergocalciferol. El metabolito biológicamente activo, el 1,25-dihidroergocalciferol (o calcitriol), aparece luego de una segunda hidroxila-ción a nivel renal y circula asociado con la proteína fijadora de vitamina D. Se almacena en el organismo durante períodos prolongados, aparentemen-te en los depósitos de grasa. La degradación también se produce parcialmente en el hígado.

**Vida media plasmática:** La vida media plasmática es de alrededor de 19 a 48 horas aunque queda almacenado en los depósitos grasos en el organismo durante períodos prolongados.

**Duración de la acción:** hasta 6 meses, después de su administración oral. Dosis repetidas tienen acción acumulativa.

**Eliminación:** Principalmente biliar y sólo un pequeño porcentaje de la dosis administrada se elimina por vía renal.

##### POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Se ajusta a cada caso de acuerdo al criterio médico.

**Dosis orientativa para adolescentes, adultos y ancianos:**

Tratamiento de la deficiencia de Vitamina D y osteoporosis: individualizar la dosis según la severidad. En adultos mayores de 50 años se recomienda una dosis de 10 mcg/día (800 – 1000 UI / día). Raquitismo: 4 – 25 gotas / día (10.000 – 60.000 UI / día).

Osteomalacia por tratamiento crónico con anticonvulsivantes: 1 gota / día

(1.000 – 4.000 UI / día).

Hipofosfatemia familiar: 20 – 42 gotas / día (50.000 – 100.000 UI / día).

Hipoparatiroidismo: 20 – 63 gotas/ día (50.000 – 150.000 UI / día)

Insuficiencia renal: 17-42 gotas / día (40.000 – 100.000 UI / día)

Osteodistrofia renal: 4 – 125 gotas / día (10.000 – 300.000 UI / día).

**Dosis orientativa para Niños:**

Deficiencia de vitamina D: individualizar la dosis según la severidad.

Raquitismo: 1 – 4 gotas / día (3.000 – 10.000 UI / día).

Hipoparatiroidismo: 20 – 83 gotas/ día (50.000 – 200.000 UI / día)

Osteodistrofia renal: 2 – 17 gotas / día (4.000 – 40.000 UI / día).

**Para su mejor administración, se recomienda dosificar las gotas previamente sobre una cuchara.**

##### CONTRAINDICACIONES

Hipercalcemia. Hipervitaminosis D, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Hipercalcuria.

Debe valorarse la relación riesgo/beneficio, en pacientes con: arterioescle-rosis, insuficiencia cardíaca, bloqueo aurícula-ventricular, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal, litiasis renal cálcica y sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas. Síndrome de malabsor-ción. Enfermedad hepática, hepatitis viral, diabetes, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada, hemocromatosis, talasemia, anemia sideroblástica, anemia de células falciformes.

Existe riesgo de calcificación metastásica; sin embargo se puede comenzar una terapia con vitamina D cuando los niveles de fósforo se establecen.

Hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D o cualquiera de los componentes de la formulación: puede estar involucrada en causar hipercalcemia idiopática en niños.

##### ADVERTENCIAS

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto como se observe una mejoría clínica. Es importante no administrar dosis mayores a las recomendadas por el médico debido al riesgo de toxicidad con sobredosis crónica.

La administración de este medicamento debe realizarse bajo supervisión médica estricta.

La administración crónica de vitamina D2 puede provocar calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificaciones de otros tejidos blandos que pueden llevar a hipertensión y falla renal. Esto es más probable cuando la hipercalcemia está acompañada de hiperfosfatemia. La muerte puede ocurrir como resultado de una falla renal o cardiovascular causada por la toxicidad de la vitamina D. La dosis necesaria para causar toxicidad varía con la sensibilidad individual pero en individuos con problemas de malabsorción, la dosis máxima es 10.000 UI/día o más durante varias semanas o meses.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D (también incluye fortificados con calcio o fósforo) y monitorear-se los niveles de calcio y fósforo, para evitar los trastornos de la sobredosifi-cación de vitamina D2 y vitamina D o análogos.

En caso de asociarse con otros tratamientos que contengan vitamina D, hay que considerar las dosis totales.

En las indicaciones que necesitan dosis altas y repetidas se deberá controlar regularmente la calcuria y la calcemia, siendo necesario disminuirl el aporte de vitamina D si la calcemia supera 105 mg/ml (2,62 mmol / l) o si la calcuria supera 4 mg / kg / día en el adulto o 4 – 6 mg / kg / día en el niño.

Evitar el uso concomitante de antiácidos que contengan magnesio.

La ingestión de dosis excesivas de vitamina D durante períodos prolonga-dos 20.000 – 60.000 UI/día o más, durante varias semanas o meses en adultos y 2.000-4.000 UI/día durante varios meses en niños puede resultar en toxicidad severa al igual que una dosis aguda excesiva.

Algunos lactantes parecen ser hiperreactivos a dosis relativamente pequeñas de esta vitamina.

Se puede observar debilidad, fatiga, cefalea, vómitos, náuseas, diarrea, osteoporosis localizada o generalizada, poliuria, polidipsia y nocturia. La alimentación y exposición solar adecuados, suelen ser suficientes para cubrir los requerimientos mínimos diarios de vitamina D, que son:

- Lactantes hasta 6 meses: 300 UI.

- 6 meses a 10 años: 400 UI.

- 11 a 25 años: 400 UI.

- Mayores de 25 años: 200 UI.

- Embarazo y amamantamiento: 400 UI.

##### PRECAUCIONES

**Teratogenicidad - Mutagénesis - Fertilidad:** No hay datos disponibles de teratogenicidad, en animales. En clínica, un número importante de exposiciones permiten excluir malformaciones o fototoxicidad con la vitamina D.

**Embarazo:** No hay suficiente información sobre la toxicidad aguda y crónica de vitamina D en mujeres embarazadas. La sobredosis de vitamina D se ha asociado con anomalías fetales en animales. No se han documentado inconvenientes con la ingesta diaria de las dosis recomenda-das de vitamina D. Sin embargo, recibir excesivas cantidades de vitamina D puede ser peligroso para la madre y el feto. En embarazadas con hipersen-sibilidad a los efectos de la vitamina D puede presentarse hipercalcemia, hipoparatiroidismo y en lactantes puede aparecer un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis congénita de aorta. Durante el embarazo debe evitarse la administración de dosis grandes de

vitamina D2 y sólo debe administrarse cuando el beneficio esperado para la madre o el feto superen cualquier riesgo posible.

**Lactancia:** Si bien en la leche materna están presentes pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D, no se han detectado problemas en humanos debidos a la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de vitamina D. Los bebés que son totalmente alimentados con leche materna y tienen exposiciones cortas al sol, pueden requerir suplementos de vitamina D. Durante la lactancia sólo debe administrarse este medicamento si se espera que el beneficio para la madre o para el lactante superen cualquier riesgo posible.

**Pediatría:** Algunos estudios han demostrado que niños que son exclusiva-mente alimentados con leche materna especialmente de madres de piel oscura y/o tienen cortos períodos de exposición a la luz solar, pueden estar en riesgo de deficiencia de vitamina D. Debido a la sensibilidad variante, algunos niños pueden ser sensibles aún a dosis pequeñas.

En niños con una administración diaria prolongada de 1800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso en Pediatría debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica por la variabilidad en la sensibilidad.

**Geriatría:** Algunos estudios demostraron que los pacientes geriátricos pueden tener una necesidad incrementada de vitamina D debido a una posible disminución en la capacidad de la piel de producir provitamina D3 o una disminución en la exposición al sol o insuficiencia renal o deterioro en la absorción de vitamina D.

En los gerentes, las respuestas a la vitamina D y sus análogos son similares a las observadas en adultos jóvenes.

**Enfermedades cardiovasculares:** Usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

**Insuficiencia renal:** Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o enfermedades que pueden alterar el metabolismo de la vitamina D. **Raquitismo (rickets):**El rango entre dosis terapéutica y tóxica es estrecho en el raquitismo resistente a la vitamina D. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica para evitar toxicidad.

**Pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes:** Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

**Interacciones medicamentosas:** El uso prolongado de antiácidos a base de aluminio, así como quelantes de fosfato en hiperfosfatemia, concomitante-mente con la vitamina D, produce un incremento de los niveles de aluminio en sangre y puede conducir a toxicidad por aluminio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los antiácidos a base de sales de aluminio, disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D. Los bifosfonatos (como el Pamidronato, Etidronato y otros), nitrato de galio y plicamicina, la calcitonina, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. El uso concomitante de antiácidos que contienen magnesio con vitamina D puede resultar en hipermagnesemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Los barbitúricos, los fármacos anticonvulsivantes y la primidona pueden reducir el efecto de la vitamina D por aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido. Los pacientes con tratamiento prolongado con anticonvulsivantes pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

Se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y la fenitoína o el fenobarbital. Los pacientes tratados con agentes anticonvul-sivantes durante un período prolongado presentan una incidencia elevada de raquitismo y osteomalacia. Estos agentes también disminuyen los efectos de la vitamina D sobre la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea.

Las concentraciones plasmáticas de calcifediol están disminuïdas en pacientes sometidos a tratamiento anticonvulsivante y se ha sugerido que la fenitoína y el fenobarbital aceleran el metabolismo de la vitamina D a productos inactivos. Sin embargo, en estos pacientes, los niveles de calcitriol en plasma son normales a pesar de la depresión de la concentra-ción de calcifediol. Los fármacos también aceleran el metabolismo hepático de la vitamina K y reducen la síntesis de las proteínas dependien-tes de esta vitamina, como la osteocalcina.

Los aceites minerales interfieren la absorción de vitamina D. No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con Disulfiram. Se debe tener en cuenta la interacción con Danazol, debido a un informe de hipercalcemia en pacientes recibiendo dicha droga.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio en altas dosis, administra-dos junto con la vitamina D, pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia. No obstante, puede ser terapépticamente ventajoso el tratamiento de ancianos y grupos de alto riesgo cuando es necesario prescribir vitamina D o sus derivados conjuntamente con calcio; durante los tratamientos a largo plazo es esencial un monitoreo cuidadoso de las concentraciones séricas de calcio.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de vitamina D, por ello, en caso de que deban coadministrarse, se debe incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

La coadministración de vitamina D con sales conteniendo fosfatos puede inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Se recomiendan suplementos de vitamina D en casos de uso prolongado de corticosteroides debido a que éstos pueden interferir en la acción de la vitamina D.

En pacientes digitalizados, la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas. Se recomienda precaución en pacientes que son tratados con glucósidos digitales porque la hipercalcemia que puede

producir la vitamina D puede potenciar los efectos de los glucósidos digitales produciendo arritmias cardíacas.

El uso concomitante de vitamina D con preparaciones que contienen dosis altas de fósforo puede incrementar el potencial de hiperfosfatemia debido a que la vitamina D aumenta la absorción de fosfato.

No se recomienda el uso concurrente de vitamina D y sus análogos, especialmente el calcifediol, por sus efectos aditivos y el aumento potencial de su toxicidad.

Deberán ser considerados los pacientes con tiroidectomía que reciben tiroxina debido a la interacción con derivados de la vitamina D.

**Alteración de los valores de laboratorio:** En pacientes que reciben dosis excesivas pueden estar disminuidas las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina antes del desarrollo de hipercalcemia. En casos de toxicidad de vitamina D con hipercalcemia pueden estar aumentadas las concentraciones séricas de alanina amino transferasa, aspartato aminotransferasa o el nitrógeno ureico en sangre. Dosis altas de vitamina D también pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio, colesterol y fosfato. También pueden estar aumentadas las concentraciones séricas de magnesio.

##### EFFECTOS ADVERSOS

Los principales efectos adversos observados son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, somnolencia, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, incremento en la frecuencia de micción especialmente en la noche, o en la cantidad de orina, latidos irregulares, sabor metálico, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones. Puede producir debilidad, mareos, boca seca, constipación, dolor óseo, irritabilidad, pérdida de peso, acidosis moderada, nocturia, azoemia reversible, arritmias y raramente psicosis.

La administración excesiva de vitamina D, ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados, puede producir una intoxicación severa. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcifica-ción de otros tejidos blandos, lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalce-mia es acompañada por hiperfosfatemia.

La administración prolongada de 1800 UI por día de vitamina D2 en niños, puede detener el crecimiento.

En casos de intoxicación por vitamina D puede producirse la muerte por daño renal o vascular.

Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo pero 50.000 UI de vitamina D2 diariamente y por lo menos durante 6 meses consecutivos, pueden causar efectos tóxicos en sujetos normales. La administración de dosis elevadas y sostenidas de vitamina D puede producir manifestaciones de hipervitaminosis como anorexia, sequedad de la boca, cefalea, náuseas, poliuria y polidipsia. En casos de intoxicación por vitamina D puede producirse la muerte por daño renal o vascular.

En pacientes con síndromes de mala absorción, la dosis máxima es de 10.000 UI diarias durante algunas semanas o meses.

##### SOBREDOSIFICACION

Los efectos del vitamina D2 pueden durar más de 2 meses después de suspendida la administración (por acumulación en el tejido adiposo). El tratamiento de la hipervitaminosis consiste en el inmediato retiro de la vitamina D, dieta baja en calcio, ingestión de líquido en abundancia, acidificación de la orina durante la destoxicación y tratamiento de sostén. Las medidas terapéuticas adicionales incluyen la administración de citratos, sulfatos, fosfatos, corticosteroides, EDTA (ácido dietilendiaminote-traacético) y mitramicina. En caso de sobredosis accidental, si se presenta crisis hipercalcémica, proceder a la hidratación endovenosa con solución fisiológica isotónica para aumentar la excreción del calcio, adicionando o no, diuréticos de asa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Conservar en lugar seco, a una temperatura entre 15°C – 30°C. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

##### PRESENTACION

Envases con 1, 50, 100, 500 y 1000 frascos gotero conteniendo 10 ml de solución oral, siendo los cuatro últimos de uso exclusivo de hospitales. Envases con 1, 50, 100, 500 y 1000 frascos gotero conteniendo 4 ml de solución oral, siendo los cuatro últimos de uso exclusivo de hospitales.

##### LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Av. La Plata 2552, (1437) C.A.B.A., Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.635.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Fecha de revisión: Marzo 2012



MAP 2711-1

**D**

**DOMINGUEZ**