

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Vitamin D3 Krka 500 i.e. tablete
Vitamin D3 Krka 1000 i.e. tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vitamin D3 Krka 500 i.e. tablete

Ena tableta vsebuje 500 i.e. (12,5 mikrogramov) holekalciferola (vitamina D₃).

Vitamin D3 Krka 1000 i.e. tablete

Ena tableta vsebuje 1000 i.e. (25 mikrogramov) holekalciferola (vitamina D₃).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vitamin D3 Krka 500 i.e. tablete

Ena tableta vsebuje 0,96 mg saharoze.

Vitamin D3 Krka 1000 i.e. tablete

Ena tableta vsebuje 1,93 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Vitamin D3 Krka 500 i.e. tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, rahlo bikonveksne tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako 1 D na eni strani tablete; premer tablete: približno 6 mm.

Vitamin D3 Krka 1000 i.e. tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako 2 na eni strani tablete; premer tablete: približno 8 mm.

Namen vtisnjene oznake "2" je samo razlikovanje med različnimi jakostmi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih, starih 6 let ali več, mladostnikih in odraslih s prepoznanim visokim tveganjem.
- Zdravljenje pomanjkanja vitamina D pri mladostnikih in odraslih.
- Kot dodatek k specifičnemu zdravljenju osteoporoze pri odraslih s pomanjkanjem vitamina D ali prepoznanim visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih, starih 6 let ali več, mladostnikih in odraslih s prepoznanim visokim tveganjem

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odrasli

Priporočen dnevni odmerek za odrasle je 500 do 1000 i.e. vitamina D (12,5–25 µg holekalciferola). To ustreza 1 tableti do 2 tabletama zdravila Vitamin D3 Krka 500 i.e. ali 1 tableti zdravila Vitamin D3 Krka 1000 i.e. na dan.

Pediatrična populacija

Priporočen dnevni odmerek za otroke, stare 6 let ali več, in mladostnike je 500 do 1000 i.e. vitamina D (12,5–25 µg holekalciferola). To ustreza 1 tableti do 2 tabletama zdravila Vitamin D3 Krka 500 i.e. ali 1 tableti zdravila Vitamin D3 Krka 1000 i.e. na dan.

Zdravljenje pomanjkanja vitamina D pri mladostnikih in odraslih

Pri tej indikaciji ni primerno samozdravljenje. Zdravljenje mora potekati pod zdravniškim nadzorom. Odmerek je treba določiti na podlagi resnosti bolezni, želene koncentracije 25-hidroksivitamina D in odziva posameznega bolnika na zdravljenje.

Na splošno veljajo naslednje smernice za odmerjanje:

- Začetno zdravljenje (6 do 12 tednov)

Starostna skupina	Dnevni odmerek holekalciferola	Odmerek zdravila Vitamin D3 Krka	
		Tablete po 500 i.e.	Tablete po 1000 i.e.
Mladostniki	2000 i.e. vitamina D (50 µg holekalciferola)	4 tablete na dan	2 tableti na dan
Odrasli	4000 i.e. vitamina D (100 µg holekalciferola)	8 tablet na dan	4 tablete na dan

- Vzdrževalni odmerek

Starostna skupina	Dnevni odmerek holekalciferola	Odmerek zdravila Vitamin D3 Krka	
		Tablete po 500 i.e.	Tablete po 1000 i.e.
Mladostniki	500–1000 i.e. vitamina D (12,5–25 µg holekalciferola)	1–2 tableti na dan	1 tableta na dan
Odrasli	1500–2000 i.e. vitamina D (37,5–50 µg holekalciferola)	3–4 tablete na dan	2 tableti na dan

Kot dodatek k specifičnemu zdravljenju osteoporoze pri odraslih s pomanjkanjem vitamina D ali prepoznanim visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D

Priporočen dnevni odmerek je 1000 i.e. vitamina D (25 µg holekalciferola), kar ustreza 2 tabletama zdravila Vitamin D3 Krka 500 i.e. ali 1 tableti zdravila Vitamin D3 Krka 1000 i.e. na dan.

Pri nezadostnem vnosu kalcija s hrano morajo bolniki prejemati dodatke kalcija.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših ni treba prilagajati odmerka, upoštevati pa je treba delovanje ledvic.

Okvara ledvic

Zdravilo Vitamin D3 Krka je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Uporaba je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z odmerki, večjimi od 1.000 i.e. vitamina D (25 µg holekalciferola), je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu ter delovanje ledvic. Odmerek bo morda treba prilagoditi glede na koncentracijo kalcija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Tableto(e) je treba pogoltniti z nekaj vode.

Zdravilo Vitamin D3 Krka se lahko jemlje ne glede na hrano.

Pediatrična populacija

Previdnost je priporočljiva pri otrocih, starih od 6 do 11 let, saj morda ne morejo pogoltniti cele tablete.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- hiperkalcemija in/ali hiperkalciorija;
- huda okvara ledvic;
- hipervitaminoza D;
- nefrolitiza/nefrokalcinoza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se bolniku predpiše druga zdravila, ki vsebujejo vitamin D, je treba upoštevati odmerek vitamina D v zdravilu Vitamin D3 Krka. Dodatni odmerki vitamina D ali kalcija se lahko uporabljajo samo pod zdravniškim nadzorom. V takih primerih je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Priporočeni odmerki se ne smejo preseči, ker lahko pride do hipervitaminoze.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se holekalciferol ne presnavlja normalno, zato je lahko potrebna druga oblika vitamina D.

Pri uporabi zdravila Vitamin D3 Krka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočljivo spremljanje koncentracije kalcija in fosfatov. Upoštevati je treba tveganje za pojav kalcifikacije mehkih tkiv.

Zdravila Vitamin D3 Krka ne smejo jemati bolniki, ki so nagnjeni k nastajanju ledvičnih kamnov, ki vsebujejo kalcij.

Zdravilo Vitamin D3 Krka je treba uporabljati previdno pri:

- bolnikih z okvarjenim izločanjem kalcija in fosfatov preko ledvic,
- bolnikih, ki se sočasno zdravijo s tiazidnimi diuretiki (glejte poglavje 4.5),
- nepokretnih bolnikih.

Pri teh bolnikih obstaja povečano tveganje za pojav hiperkalcemije, zato je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s sarkoidozo zaradi možnosti povečane biotransformacije vitamina D v njegove aktivne presnovke. Priporočljivo je spremljanje koncentracije kalcija v serumu in urinu.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Vitamin D3 Krka se ne sme uporabljati pri bolnikih s psevdohipoparatiroidizmom, saj se lahko potreba po vitaminu D zmanjša med obdobji normalne občutljivosti za vitamin D. V takih primerih je priporočljiva uporaba derivatov vitamina D, ki jih je lažje nadzorovati.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z dnevnimi odmerki, večjimi od 1000 i.e. vitamina D (25 µg holecalciferola), je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu ter delovanje ledvic. To je še posebej pomembno pri starejših bolnikih in bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi ali diuretiki (glejte poglavje 4.5). Če se pojavi hiperkalcemija, znaki zmanjšane delovanja ledvic ali hiperkalcemija (7,5 mmol (300 mg) kalcija/24 ur), je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje.

Pediatrična populacija

Zdravilo Vitamin D3 Krka je treba uporabljati previdno pri otrocih, starih od 6 do 11 let, saj morda ne morejo pogoltniti cele tablete.

Upoštevati je treba vnos vitamina D s hrano, obogateno s tem vitaminom.

Saharoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje s fenitoinom ali barbiturati lahko zaradi indukcije jetrnih encimov zmanjša serumsko koncentracijo 25-hidroksivitamina D in poveča njegovo biotransformacijo v neaktivne presnovke. Terapevtski učinek vitamina D se lahko zmanjša.

Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi lahko zmanjša učinek vitamina D zaradi povečane presnove.

Rifampicin in izoniazid lahko povečata presnovo vitamina D in tako zmanjšata njegov učinek.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na absorpcijo maščob, npr. orlistata ali ionsko izmenjevalnih smol, kot je holestiramin, ali odvajal, kot je mineralno olje, se lahko absorpcija vitamina D v črevesju zmanjša.

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija preko ledvic in povzročijo hiperkalcemijo. Med dolgotrajnim sočasnim zdravljenjem je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Zdravljenje z vitaminom D lahko poveča terapevtski in toksični učinek digitalisa in drugih srčnih glikozidov zaradi povečane serumske koncentracije kalcija (tveganje za pojav srčne aritmije). Spremljati je treba parametre EKG ter koncentracijo kalcija v serumu in urinu. Lahko je potrebno tudi spremljanje plazemske koncentracije digoksina in digitoksina.

Sočasna uporaba zdravila Vitamin D3 Krka in presnovkov ali analogov vitamina D (npr. kalcitriola) je priporočljiva samo v izjemnih primerih. Spremljati je treba koncentracijo kalcija v serumu.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo velike odmerke kalcija ali fosforja, lahko poveča tveganje za pojav hiperkalcemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalcija v serumu.

Vitamin D lahko poveča absorpcijo aluminija v črevesju in tako poveča njegovo serumsko

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koncentracijo. Izogibati se je treba dolgotrajni ali čezmerni uporabi antacidov, ki vsebujejo aluminij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi holekalciferola pri nosečnicah so omejeni.

Tveganja pri dnevni odmerkih do 600 i.e. (kar ustreza 15 µg holekalciferola) zaenkrat niso znana. Kljub temu se lahko vitamin D med nosečnostjo uporablja samo v primeru pomanjkanja vitamina D. Dnevni odmerek 500 i.e. se ne sme preseči brez zdravniškega nadzora.

V nosečnosti se je treba izogibati dolgotrajnemu jemanju prevelikih odmerkov vitamina D, saj lahko posledično daljša hiperkalcemija povzroči zaostanek v telesnem in duševnem razvoju, supravavularno aortno stenozo in retinopatijo pri otroku.

Dojenje

Vitamin D in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. To je treba upoštevati, če dojenček prejema dodatke vitamina D.

Pri otrocih doječih mater, ki so jemale dodatke vitamina D, niso opazili znakov prevelikega odmerjanja vitamina D.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opazili učinkov uporabe holekalciferola na plodnost. Razmerje med možnimi koristmi in tveganjem za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vitamin D3 Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti, ki je opredeljena, kot sledi:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost neželenih učinkov ni znana, ker niso bile opravljene večje klinične študije, ki bi omogočile oceno pogostnosti. Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: hiperkalcemija, hiperkalcemija.

Bolezni prebavil

Neznana pogostnost: zaprtje, flatulenca, navzea, bolečine v trebuhu, driska.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije, kot so pruritus, izpuščaj ali urtikarija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje vitamina D lahko povzroči hiperkalcemijo, vendar so za to potrebni visoki odmerki. Če zaužiti odmerek presega potrebe telesa, se serumska koncentracija aktivnega presnovka ne poveča, saj negativna povratna zanka omeji presnovno aktivacijo pri vnosu, večjem od potreb telesa.

Simptomi

Veliki odmerki vitamina D lahko povzročijo hiperkalcemijo v razponu od asimptomatskega povečanja serumske koncentracije kalcija do smrtno nevarnega sindroma hiperkalcemije. Simptomi zastrupitve niso specifični in lahko vključujejo utrujenost, šibkost mišic, anoreksijo, navzejo, bruhanje, zaprtje, drisko, poliurijo, nokturijo, potenje, glavobol, žejo, somnolenco in vrtoglavico. Tipične biokemične ugotovitve vključujejo hiperkalcemijo, hiperkalcemijo in povečano koncentracijo 25-hidroksivitamina D. V hudih primerih lahko pride do aritmije, posledici ekstremne hiperkalcemije pa sta lahko tudi koma ali smrt. Posledice trajne hiperkalcemije so nefrolitiaz, nefrokalcinoza, zmanjšano delovanje ledvic in kalcifikacija mehkih tkiv. Toleranca za vitamin D se med posamezniki precej razlikuje. Dojenčki in otroci so bolj dovzetni za njegove toksične učinke.

Bolnike, ki se dolgo časa zdravijo z visokimi odmerki, je priporočljivo poučiti o simptomih morebitnega prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti vnos vitamina D iz vseh virov. Priporočljiva je rehidracija bolnika in prehrana z nizko vsebnostjo kalcija in fosforja. Glede na resnost hiperkalcemije je treba razmisliti o zdravljenju z glukokortikoidi, diuretiki zanke, kalcitoninom ali bisfosfonati. Peroralni ali intravenski bisfosfonati so se izkazali za učinkovite pri zdravljenju prevelikega odmerjanja vitamina D.

Po prevelikem odmerjanju vitamina D lahko hiperkalcemija vztraja dalj časa. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za ponovitev zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamini, vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC05.

Čeprav se smatra, da je holecalciferol (vitamin D₃) vitamin, je glede na njegov nastanek, fiziološko uravnavanje in mehanizem delovanja predhodnik steroidnega hormona.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Holekalciferol nastaja v koži iz 7-dehidroholesterolu po izpostavljanju žarkom UVB in se pretvori v svojo biološko aktivno obliko (1,25-dihidroksiholekalciferol, imenovan tudi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ali kalcitriol) v dveh stopnjah hidroksilacije (glejte poglavje 5.2). Lahko ga zaužijemo tudi s hrano ali v obliki zdravil.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Glavna naloga biološko aktivnega presnovka $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je uravnavanje homeostaze kalcija in fosforja v obtoku; skupaj s paratiroidnim hormonom (PTH) in kalcitoninom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spodbuja absorpcijo kalcija v črevesju, vgradnjo kalcija v osteoide in sproščanje kalcija iz kostnega tkiva. Spodbuja tudi aktivni in pasivni transport fosfatov, uravnava izločanje kalcija in fosfatov z uravnavanjem tubulne reabsorpcije in zavira izločanje PTH iz obščitničnih žlez.

Pomanjkanje vitamina D lahko povzroči rahitis (zaradi odsotnosti skeletne kalcifikacije) in osteomalacijo (zaradi dekalifikacije kosti). Izločanje PTH je reverzibilno inducirano. Ta sekundarni hiperparatiroidizem povzroča povečano razgrajevanje kostnine, kar lahko povzroči krhkost kosti in zlome.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Holekalciferol se absorbira v tankem črevesu. Študije so pokazale, da se absorbira približno 80 % zaužitega odmerka. Zaradi liposolubilnih značilnosti vitamina je absorpcija učinkovitejša v prisotnosti žolčnih soli.

Porazdelitev

Transport vitamina D iz kože poteka s pomočjo specifične beljakovine v plazmi, ki se imenuje vezavni protein za vitamin D, medtem ko vitamin D iz prehrane prenašajo hilomikroni. Po zaužitju ali sintezi v koži vitamin D v nekaj urah pride do jeter, kjer se pretvori, ali do mest, kjer se shranjuje kot vitamin D ali v obliki presnovkov. Za daljše obdobje se shranjuje v maščobnem tkivu, jetrih in mišicah.

Biotransformacija

Holekalciferol se aktivira v dveh stopnjah hidroksilacije. Med prvo stopnjo, hidroksilacijo ogljikovega atoma na mestu 25, ki poteka v jetrih, nastane najpomembnejša oblika vitamina D v obtoku, 25-hidroksiholekalciferol. Ta presnovek pri fizioloških koncentracijah ni biološko aktiven. Naslednja stopnja poteka v ledvicah, kjer s hidroksilacijo na mestu 1 nastane biološko aktivna oblika, 1,25-dihidroksiholekalciferol. Normalna plazemska koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$, ki kaže na zadostnost vitamina D, je nad 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l), medtem ko je plazemska koncentracija $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ okoli 0,04 ng/ml (0,1 nmol/l).

Izločanje

Holekalciferol in njegovi presnovki se izločajo predvsem v žolč in blato, le majhne količine se izločajo z urinom. Nekateri presnovki holekalciferola se izločajo v materino mleko. Srednja biološka razpolovna doba serumskega $25(\text{OH})\text{D}_3$ je približno 13 do 15 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Prevelik vnos holekalciferola pri živalih povzroči hiperkalcemijo. Pri podganah so ponavljajoči se odmerki holekalciferola do 100.000 i.e./kg povzročili izrazito hiperkalcemijo, hiperfosfatemijo in hiperbetalipoproteinemijo, medtem ko so odmerki do 500.000 i.e./kg povzročili razvoj srčnih lezij.

Holekalciferol je bil teratogen pri miših, podganah in zajcih v odmerkih, znatno višjih od odmerka pri ljudeh. Pri mladičih so opazili mikrocefalijo, malformacije srca in skeletne abnormalnosti.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Holecalciferol nima potencialnega mutagenega ali karcinogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (vrsta 102)
smukec
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)
natrijev askorbat
vseracemni-alfa-tokoferol
modificiran škrob
saharoza
srednjeverižni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zaščito pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al): 30, 50 in 60 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02610/001-003; 008-010

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 11. 2021