

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

D-VITAL 100 000 IU oralna otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

D-VITAL 100 000 IU: 1 ml otopine (1 ampula) sadrži 2,5 mg kolekalciferola što je ekvivalentno 100 000 IU vitamina D.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, svijetlo žuta, masna tekućina mirisa na naranču.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje manjka vitamina D.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje mora biti određeno individualno od strane liječnika.

##### Odrasli

- početno liječenje manjka vitamina D pod liječničkim nadzorom: 1 ampula od 100 000 IU jednokratno
- O potrebi daljnjeg liječenja D-VITAL-om mora odlučiti liječnik. Nakon početka terapije potrebno je pratiti razine 25(OH)D i kalcija u serumu. Nužnost daljnjeg praćenja može biti individualizirana, ovisno o primijenjenoj dozi i potrebama pojedinog pacijenta. Nakon početnog liječenja može biti potrebna terapija održavanja koja se provodi prikladnijim nižim dozama kolekalciferola. Mjerenje serumskog 25(OH)D potrebno je provesti oko 3 - 4 mjeseca nakon početka terapije održavanja kako bi se potvrdile ciljne razine.

Posebna populacija

##### Trudnoće i dojenje

- D-VITAL se može uzimati tijekom trudnoće isključivo pod nadzorom liječnika, samo ukoliko

je zaista potreban i jedino u dozama koje su neophodne za eliminaciju manjka vitamina D. (vidjeti dio 4.6).

#### Oštećenje funkcije bubrega:

D-VITAL se ne smije primjenjivati u kombinaciji s kalcijem u bolesnika s težim oštećenjem funkcije bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Neke populacije imaju veći rizik od manjka vitamina D te kod njih mogu biti potrebne veće doze te praćenje serumskog 25(OH)D:

- tamnopute osobe
- osobe, koje su ograničeno izložene suncu zbog zaštitne odjeće ili uporabe krema za zaštitu od sunca
- pretile osobe
- uporaba određenih lijekova (npr. antiepileptici, glukokortikoidi)
- pacijenti s malapsorpcijom, uključujući upalne bolesti crijeva i celijakiju

Tijekom dugotrajne upotrebe D-VITAL-a potrebno je redovito pratiti razine kalcija u krvi i urinu, a funkciju bubrega provjeravati mjerenjem kreatinina u serumu. Prema potrebi, dozu je potrebno prilagoditi razini kalcija u serumu (vidi dio 4.4 i 4.5).

#### Način primjene

Prelomiti vrh ampule, sadržaj istresti u žlicu tekućine i progutati. D-VITAL se može pomiješati sa malom količinom hladne ili mlačne hrane neposredno prije uporabe.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- hiperkalcemija i/ili hiperkalciurija
- hipervitaminoza D
- teže oštećenje funkcije bubrega
- nefrolitijaza
- pseudohipoparatiroidizam, jer potrebe za vitaminom D mogu biti smanjene zbog razdoblja normalne osjetljivosti na vitamin D, uključujući i rizik od produljenog predoziranja. Za ovakve slučajeve postoje derivati vitamina D s kojima se može postići bolja regulacija.
- djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Tijekom dugotrajnog liječenja D-VITAL-om potrebno je redovito pratiti razine kalcija u krvi i urinu, a funkciju bubrega provjeravati mjerenjem kreatinina u serumu. Ovakve provjere posebno su važne kod starijih pacijenata te kod istodobnog liječenja srčanim glikozidima ili diureticima. U slučaju hiperkalcemije ili znakova oštećenja bubrega, doza mora biti smanjena ili je potrebno prekinuti terapiju. Preporučuje se smanjiti dozu ili prekinuti terapiju, ako razina kalcija u urinu prelazi 7.5 mmol/24h (300 mg/24h).

D-VITAL treba pažljivo koristiti ako postoji poremećaj u izlučivanju kalcija i fosfata putem urina, kod liječenja tiazidnim diureticima te kod imobiliziranih bolesnika (rizik od hiperkalcemije i/ili hiperkalciurije). Kod tih pacijenata potrebno je redovito pratiti razinu kalcija u krvi i urinu.

D-VITAL treba pažljivo koristiti kod pacijenata koji boluju od sarkoidoze, jer postoji rizik od povećane pretvorbe vitamina D u njegove aktivne metabolite. Potrebno je redovito pratiti razinu kalcija u krvi i urinu.

Kod pacijenata sa zatajenjem bubrega koji se liječe D-VITAL-om potrebno je pratiti učinak na metabolizam kalcija i fosfata.

Ako su propisani drugi lijekovi koji sadrže vitamin D, potrebno voditi računa o ukupnoj dozi vitamina D. Nadopuna vitamina D ili kalcija može se provoditi jedino pod nadzorom liječnika. Potrebno je redovito pratiti razinu kalcija u krvi i urinu (vidi gore).

#### **4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Fenitoin i barbiturati mogu smanjiti djelovanje vitamina D.

Rifampicin može smanjiti učinkovitost kolekalciferola zbog indukcije jetrenih enzima.

Isoniazid može smanjiti učinkovitost kolekalciferola zbog inhibicije metaboličke aktivacije kolekalciferola.

Tiazidni diuretici mogu dovesti do hiperkalcemije radi smanjenog izlučivanja kalcija putem bubrega, stoga je potrebno pratiti razine kalcija u krvi i urinu tijekom dugotrajnog liječenja. Istodobna primjena glukokortikoida može smanjiti učinak vitamina D.

Toksičnost srčanih glikozida može se povećati tijekom tretmana vitaminom D zbog povećane razine kalcija u krvi (opasnost od srčane aritmije). Kod takvih pacijenata treba pratiti EKG, kao i razinu kalcija u krvi i urinu.

Citotoksični lijekovi aktinomycin i imidazol, te antifungici interferiraju s aktivnošću vitamina D, tako da inhibiraju konverziju 25-hidroksivitamina D u 1,25-dihidroksivitamin D s bubrežnim enzimom 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilazom.

Lijekovi koji dovode do malapsorpcije masti, npr. orlistat, kolestiramin, kolestipol, tekući parafin, mineralna ulja ili neomicin mogu smanjiti apsorpciju vitamina D iz probavnog sustava.

Kombinaciju s metabolitima ili analozima vitamina D treba izbjegavati.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Postoje vrlo ograničeni podaci o upotrebi vitamina D kod trudnica. D-VITAL se može uzimati tijekom trudnoće isključivo pod nadzorom liječnika, samo ukoliko je zaista potreban i jedino u dozama koje su neophodne za eliminaciju manjka vitamina D. Predoziranje vitaminom D treba izbjegavati tijekom trudnoće jer produljena hiperkalcemija može dovesti do fizičke i mentalne retardacije te supravulvarne aortne stenoze i retinopatije kod djece.

### Dojenje

Vitamin D i njegovi metaboliti ulaze u majčino mlijeko no nije uočeno predoziranje dojenčadi vitaminom D na ovaj način.

### Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju vitamina D na plodnost žena. Međutim, ne očekuje se da normalne endogene razine vitamina D imaju bilo kakve neželjene učinke na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na upravljanje vozilima i strojevima

Nije značajno.

## 4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA-i, gdje je: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasa Organa (MeDRA)</b>	<b>Nije poznato</b> (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti poput angioedema ili edema larinksa
Poremećaji metabolizma I prehrane	hiperkalcemija i hiperkalcurija
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, flatulencije, mučnina, bol u abdomenu, bol u želucu, proljev
Poremećaji kože I potkožnog tkiva	pruritus, osip i urtikarija

#### 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi predoziranja

Ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) i kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) imaju relativno uski terapijski indeks. Prag za intoksikaciju vitaminom D je između 40 000 i 100 000 IU dnevno tijekom 1 do 2 mjeseca u odraslih osoba s normalnom funkcijom paratiroidne žlijezde. Dojenčad i mala djeca mogu reagirati i pri daleko nižim dozama pa se iz tog razloga vitamin D ne smije koristiti bez liječničkog nadzora. Predoziranje dovodi do povećane razine fosfora u serumu i urinu te hiperkalcemičnog sindroma (porast razine kalcija u krvi), radi čega dolazi do taloženja kalcija u tkivima, prije svega u bubrezima (nefrolitijaza, nefrokalcinoza) i krvnim žilama.

Simptomi intoksikacije nisu specifični i manifestiraju se kao mučnina, povraćanje, u početku kao proljev, a kasnije zatvor, gubitak apetita, umor, glavobolja, bol u mišićima i zglobovima, slabost mišića, neprestana pospanost, azotemija, polidipsija, poliurija, a u završnoj fazi dehidracija. Tipični biokemijski nalazi uključuju hiperkalcemiju, hiperkalciuriju, kao i povećanu koncentraciju 25-hidroksikalciferola u serumu.

#### Terapijski postupci u slučaju predoziranja

Simptomi kroničnog predoziranja vitaminom D mogu zahtijevati forsiranu diurezu kao i primjenu glukokortikoida ili kalcitonina.

Predoziranje zahtijeva mjere za liječenje hiperkalcemije, koja se može ponavljati i biti opasna za život.

Prva mjera kod predoziranja je prekid terapije s vitaminom D. Potrebno je nekoliko tjedana da se normalizira hiperkalcemija uzrokovana predoziranjem vitaminom D.

Ovisno o stupnju hiperkalcemije, mjere uključuju dijetu siromašnu kalcijem ili bez kalcija, obilan unos tekućine, povećanje izlučivanja mokraće furosemidom te primjenu glukokortikoida i kalcitonina.

Ako je funkcija bubrega zadovoljavajuća, razina kalcija u krvi može se smanjiti infuzijom izotonične otopine natrij klorida (3-6 litara/24 sata) uz dodatak furosemida (koristi se za povećano izlučivanje mokraće) i u nekim okolnostima 15 mg/kg/sat natrij-edetata, uz kontinuirano mjerenje kalcija i EKG-a. Kod oligo-anurije indicirana je hemodijaliza (s dijalizatom bez kalcija).

Ne postoji specifičan antidot.

Simptomi predoziranja mogu se javiti i kod pacijenata koji primaju kroničnu terapiju s većim dozama vitamina D (mučnina, povraćanje, u početku kao proljev, a kasnije zatvor, gubitak apetita, umor, glavobolja, bol u mišićima i zglobovima, slabost mišića, neprestana pospanost, azotemia,

polidipsija i poliurija).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam; Vitamini; Vitamini A i D, pojedinačni i u kombinaciji, Vitamin D i analozi; ATK šifra: A11CC05

Kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) se sintetizira u koži pri izlaganju UV svjetlosti i pretvara se u svoj biološki aktivni oblik 1,25-dihidroksikolekalciferol, u dva hidroksilacijska koraka: prvi u jetri (pozicija 25), a zatim u tkivu bubrega (pozicija 1). Uz parathormon i kalcitonin, 1,25-dihidroksikolekalciferol ima značajan utjecaj na regulaciju metabolizma kalcija i fosfata. Kod nedostatka vitamina D nema adekvatne kalcifikacije kostiju (što rezultira rahitisom) ili dolazi do dekalifikacije kostiju (što rezultira osteomalacijom).

Prema proizvodnji, fiziologiji i mehanizmu djelovanja, vitamin D<sub>3</sub> se smatra pretečom steroidnih hormona. Uz fiziološku proizvodnju u koži, kolekalciferol se može unijeti putem hrane ili u obliku lijeka. Budući da se u prethodnom slučaju zaobilazi inhibicija sinteze vitamina D u koži, može doći do predoziranja i intoksikacije. Ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) sintetiziraju biljke. Ljudska bića ga metabolički aktiviraju na isti način kao kolekalciferol. Ima isti kvalitativni i kvantitativni učinak.

Odraslima je potrebno 5 µg dnevno, što odgovara 200 IU. Zdrave odrasle osobe mogu pokriti svoje potrebe samostalnom sintezom vitamina D dovoljnim izlaganjem suncu. Zaliha vitamina D iz hrane ima podređenu ulogu, ali može biti važna u kritičnim uvjetima (klima, način života).

Riba i riblje ulje posebno su bogati vitaminom D. Male količine nalaze se u mesu, žumanjku, mlijeku, mliječnim proizvodima i avokadu.

Bolesti manjka vitamina D mogu se pojaviti, između ostalog i u nezrele i prerano rođene novorođenčadi, dojenčadi isključivo hranjene majčinim mlijekom više od šest mjeseci bez hrane koja sadrži kalcij i djece hranjene isključivo vegetarijanskim tipom prehrane. Uzroci nedostatka vitamina D, koji se rijetko pojavljuje kod odraslih mogu biti nedostatan unos hranom, nedovoljna izloženost UV svjetlosti, malapsorpcija i maldigestija, ciroza jetre te oštećenje bubrega.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

U prehranbenim dozama vitamin D se gotovo u potpunosti apsorbira iz hrane zajedno s lipidima. Veće doze se apsorbiraju otprilike u omjeru 2:3. Koža izložena UV svjetlosti sintetizira vitamin D iz 7-dehidrokolesterola. Vitamin D se prenosi u jetru putem serumskih proteina. U jetri se metabolizira mikrosomalnom hidroksilazom u 25-hidroksikolekalciferol. Vitamin D i njegovi metaboliti se izlučuju putem žuči i fecesa.

Vitamin D se pohranjuje u masnom tkivu i stoga ima dug biološki poluvijek. Nakon visokih doza vitamina D, koncentracija 25-hidroksikolekalciferola u serumu može biti povećana nekoliko mjeseci. Hiperkalcemija zbog predoziranja može trajati više od nekoliko tjedana (vidi poglavlje 4.9 Predoziranje).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti**

Nema daljnjih specifičnih toksikoloških rizika za ljude izvan onih navedenih u poglavljima 4.6 Plodnost trudnoća i dojenje i 4.9 Predoziranje.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Tokoferolacetat

Poligliceriloleat (E475)

Maslinovo ulje, rafinirano

Ulje kore slatke naranče

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirne plastične (PVC/PVD/PE) ampule.

D-VITAL 100 000 IU oralna otopina: pakiranje s 2 ili 3 ampule, u kutiji ili 2 ili 3 ampule u vrećici, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Proximum d.o.o., Vodnikova 5, 10000 Zagreb

## **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

D-VITAL 100 000 IU oralna otopina: HR-H-525809666

## **8. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

26. lipnja 2013./03. prosinca 2019.

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. rujna 2020.