

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Defevix 266 mikrograma meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 266 mikrograma kalcifediol hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži 5 mg etanola, 22 mg sorbitola (E420) i 1 mg bojila *Sunset yellow* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula

Narančasta, ovalna, meka želatinska kapsula dimenzija 15 mm x 9 mm, koja sadrži bistru, niskoviskoznu tekućinu bez čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje manjka vitamina D (tj. razine 25(OH)D-a < 25 nmol/l) u odraslih.

Prevenција manjka vitamina D u odraslih s utvrđenim rizicima, kao što su bolesnici sa sindromom malapsorpcije, poremećajem mineralno-koštanog metabolizma kod kronične bubrežne bolesti (engl. *chronic kidney disease mineral and bone disorder*, CKD-MBD) ili drugim utvrđenim rizicima.

Kao dodatni lijek za specifično liječenje osteoporoze u bolesnika s manjkom vitamina D ili onih izloženih riziku od manjka vitamina D.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje manjka vitamina D i prevencija manjka vitamina D u bolesnika s utvrđenim rizicima: jedna kapsula jedanput mjesečno.

Kao dodatni lijek za specifično liječenje osteoporoze: jedna kapsula jedanput mjesečno.

Nekim će bolesnicima možda biti potrebne više doze nakon analitičke potvrde opsega manjka vitamina D. U tim slučajevima maksimalna primijenjena doza ne smije biti veća od jedne kapsule tjedno. Nakon stabilizacije plazmatskih razina 25(OH)D-a unutar željenog raspona treba prekinuti liječenje ili smanjiti učestalost primjene.

Defevix se ne smije primjenjivati svakodnevno.

Dozu, učestalost i trajanje liječenja određuje nadležni liječnik uzimajući u obzir plazmatske vrijednosti 25(OH)D-a, tip i stanje bolesnika te druga istodobna stanja kao što su pretilost, sindrom malapsorpcije ili liječenje kortikosteroidima. Defevix se preporučuje kada je poželjna primjena u većim vremenskim intervalima.

Nakon uvođenja liječenja treba pratiti serumske vrijednosti 25(OH)D-a, obično nakon 3 – 4 mjeseca.

Potentnost ovog lijeka ponekad se izražava u internacionalnim jedinicama. Te jedinice nisu međusobno zamjenjive s jedinicama kojima se izražava potentnost pripravaka kolekalciferola (vitamina D) (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Kod primjene lijeka Defevix u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega treba provoditi periodičko praćenje serumskih vrijednosti kalcija i fosfora i mjere za prevenciju hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Općenito nisu primijećene razlike u sigurnosti i djelotvornosti kod starijih bolesnika u odnosu na mlađe odrasle osobe.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Defevix u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hiperkalcijemija (vrijednost kalcija u serumu > 2,6 mmol/l) ili hiperkalcijemija
- Kalcijaska litijaza
- Hipervitaminoza D

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

#### Hiperkalcijemija i hiperfosfatemija

Da bi se postigao adekvatan klinički odgovor na peroralnu primjenu kalcifediol hidrata, nužan je i odgovarajući unos kalcija hranom. Stoga je radi kontrole terapijskih učinaka uz 25(OH)D potrebno pratiti i sljedeće parametre: razine kalcija, fosfora i alkalne fosfataze u serumu te razine kalcija i fosfora u 24-satnoj mokraći. Nastupu hiperkalcijemije obično prethodi sniženje serumskih razina alkalne fosfataze. Kad se ti parametri stabiliziraju i bolesnik prima terapiju održavanja, potrebno je redovito određivati vrijednosti navedenih parametara, a osobito serumske razine 25(OH)D-a i kalcija.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Lijek treba primjenjivati uz oprez. Kod primjene ovog lijeka u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću treba provoditi periodičko praćenje serumskih vrijednosti kalcija i fosfora te mjere za prevenciju hiperkalcijemije. Pretvorba u kalcitriol odvija se u bubrežima pa u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) može doći do vrlo značajnog smanjenja farmakoloških učinaka.

#### Zatajenje srca

Potreban je poseban oprez. Treba stalno pratiti bolesnikove razine kalcija u serumu, osobito u bolesnika koji se liječe digitalisom, jer može doći do hiperkalcijemije i nastupa aritmije. Na početku liječenja preporučuje se praćenje dvaput tjedno.

### Hipoparatiroidizam

Enzim 1-alfa-hidroksilaza aktivira se djelovanjem paratiroidnog hormona. Stoga u slučaju insuficijencije paratiroidnih žlijezda aktivnost kalcifediola može biti smanjena.

### Bubrežni kamenci

Treba pratiti razine kalcija u krvi jer vitamin D povećava apsorpciju kalcija i može pogoršati situaciju. U tih bolesnika nadomjeske vitamina D treba primjenjivati samo ako koristi nadmašuju rizike.

### Dugotrajna imobilizacija

U bolesnika koji su dugotrajno imobilizirani možda će biti potrebno smanjiti dozu radi izbjegavanja hiperkalcijemije.

### Sarkoidoza, tuberkuloza ili druge granulomatozne bolesti

Lijek se mora primjenjivati uz oprez jer ta stanja mogu pojačati osjetljivost na učinke vitamina D i povećati rizik od nuspojava pri dozama nižima od preporučene. U tih je bolesnika potrebno pratiti razine kalcija u serumu i mokraći.

### Laboratorijske pretrage

Interferencija s laboratorijskim pretragama: kalcifediol može utjecati na određivanje razina kolesterola (Zlatkis-Zakova metoda), što može dovesti do lažnog nalaza povišenih razina kolesterola u serumu.

### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži 5 mg alkohola (etanola) u jednoj mekoj kapsuli. Količina alkohola u jednoj kapsuli ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži 22 mg sorbitola u jednoj mekoj kapsuli.

Ovaj lijek sadrži bojilo *Sunset yellow* (E110), koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Za određivanje doze kalcifediola ne smiju se koristiti internacionalne jedinice (IU) jer to može dovesti do predoziranja. Umjesto toga, treba slijediti preporuke za doziranje navedene u dijelu 4.2.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

- **Fenitoin, fenobarbital, primidon** i drugi induktori enzima: induktori enzima mogu sniziti plazmatske koncentracije kalcifediola i inhibirati njegove učinke potičući njegov metabolizam u jetri. Zbog toga se u načelu preporučuje pratiti plazmatske razine 25-OH(D)-a kad se kalcifediol primjenjuje zajedno s antiepilepticima koji su induktori enzima CYP3A4, kako bi se moglo razmotriti nadomještanje.
- **Srčani glikozidi:** Kalcifediol može prouzročiti hiperkalcijemiju, koja pak može povećati inotropne učinke i toksičnost digoksina, koji izazivaju srčane aritmije.
- Lijekovi koji smanjuju apsorpciju kalcifediola, poput **kolestiramina, kolestipola ili orlistata**, mogu umanjiti njegove učinke. Preporučuje se te lijekove primjenjivati s razmakom od najmanje 2 sata u odnosu na primjenu nadomjestaka vitamina D.
- **Parafinsko i mineralno ulje:** Budući da je kalcifediol liposolubiln, ovaj se lijek može otopiti u parafinu te crijevna apsorpcija može biti smanjena. Preporučuje se koristiti druge vrste laksativa ili barem primjenjivati te lijekove s vremenskim odmakom.
- **Tiazidni diuretici:** Istodobna primjena tiazidnih diuretika (hidroklorotiazida) i nadomjestaka vitamina D u bolesnika s hipoparatiroidizmom može dovesti do hiperkalcijemije, koja može biti prolazna ili zahtijevati prekid liječenja analogom vitamina D.
- Neki antibiotici, poput **penicilina, neomicina i kloramfenikola** mogu povećati apsorpciju kalcija.

- **Lijekovi koji vežu fosfate, poput magnezijevih soli:** Budući da vitamin D utječe na prijenos fosfata u crijevima, bubrezima i kostima, može doći do hiperkalcijemije. Dozu lijekova koji vežu fosfate potrebno je prilagoditi sukladno koncentracijama fosfata u serumu.
- **Verapamil:** Neka ispitivanja ukazuju na moguću inhibiciju antianginalnog učinka zbog njihova antagonističkog djelovanja.
- **Vitamin D:** Treba izbjegavati istodobnu primjenu bilo kojeg analoga vitamina D jer može doći do aditivnih učinaka i hiperkalcijemije.
- **Nadomjesti kalcija:** Treba izbjegavati nekontroliran unos dodatnih pripravaka koji sadrže kalcij.
- **Kortikosteroidi:** Oni suzbijaju učinke analoga vitamina D poput kalcifediola.

#### Interakcija s hranom i pićem

Treba uzeti u obzir unos hrane s dodatkom vitamina D jer može doći do aditivnih učinaka.

### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja kalcifediola u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Kalcifediol se izlučuje u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčce/dojenčce. Majčino uzimanje visokih doza kalcifediola može dovesti do visokih razina kalcitriola u mlijeku te uzrokovati hiperkalcijemiju u dojenčeta.

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku kalcifediol hidrata na plodnost.

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kalcifediol hidrat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### 4.8 Nuspojave

Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave povezane s vitaminom D posljedica su povišenih razina kalcija kod prekomjernog unosa vitamina D, odnosno povezane su s predoziranje ili dugotrajnim liječenjem. Doze analoga vitamina D koje dovode do hipervitaminoze znatno se razlikuju od osobe do osobe. Nuspojave uslijed povišenih razina kalcija mogu se javiti na početku liječenja ili kasnije (vidjeti dio 4.9 „Predoziranje“).

#### Poremećaji imunološkog sustava

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksija, angioedem, dispneja, osip, lokalizirani edem/lokalno oticanje i eritem).

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): hiperkalcijemija i hiperkalciurija

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

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi:

Primjena vitamina D u visokim dozama ili tijekom dugih vremenskih razdoblja može prouzročiti hiperkalcijemiju, hiperkalciuriju, hiperfosfatemiju i zatajivanje bubrega. Rani simptomi predoziranja mogu uključivati slabost, umor, omamljenost, glavobolju, anoreksiju, suha usta, metalni okus, mučninu, povraćanje, grčeve u abdomenu, poliuriju, polidipsiju, nokturiju, konstipaciju ili proljev, omaglicu, tinitus, ataksiju, osip, hipotoniju (osobito u djece), bol u mišićima ili kostima te razdražljivost.

Kasniji simptomi hiperkalcijemije uključuju: curenje iz nosa, svrbež, smanjen libido, bubrežnu kalcinozu, zatajivanje bubrega, osteoporozu u odraslih, zastoj u rastu kod djece, smanjenje tjelesne težine, anemiju, konjunktivitis s kalcifikacijom, fotofobiju, pankreatitis, povišene razine dušične ureje u krvi (BUN), albuminuriju, hiperkolesterolemiju, povišene vrijednosti transaminaza (SGOT i SGPT), hipertermiju, generaliziranu kalcifikaciju krvnih žila, konvulzije i kalcifikaciju mekih tkiva. U rijetkim slučajevima kod bolesnika može doći do hipertenzije ili psihotičnih simptoma, sniženja vrijednosti alkalne fosfataze u serumu, a poremećaji ravnoteže elektrolita uz umjerenu acidozu mogu dovesti do srčanih aritmija.

U najozbiljnijim slučajevima, kad serumske razine kalcija premaše 3 mmol/l, mogu nastupiti sinkopa, metabolička acidoza i koma. Iako su simptomi predoziranja obično reverzibilni, predoziranje može dovesti do zatajivanja bubrega ili srca.

Smatra se da serumske razine 25-OH-kolekalciferola veće od 375 nmol/l mogu biti povezane s povećanom incidencijom nuspojava.

Za ovu vrstu predoziranja tipične su povišene krvne razine kalcija, fosfata, albumina, dušične ureje kao i kolesterola i transaminaza.

### Liječenje:

Liječenje predoziranja kalcifediol hidratom sastoji se od:

1. prekida liječenja (kalcifediol hidratom) i svim nadomjescima kalcija koji se primjenjuju
2. održavanja prehrane s niskim udjelom kalcija. Preporučuje se primjena velikih volumena tekućina, kako peroralna, tako i parenteralna, kako bi se povećalo izlučivanje kalcija. Po potrebi treba primijeniti steroide i potaknuti forsiranu diurezu diureticima Henleove petlje, poput furosemda
3. U slučaju unosa lijeka u prethodna 2 sata preporučuju se ispiranje želuca i forsirana emeza. Ako je vitamin D već prošao kroz želudac, može se primijeniti laksativ (parafin ili mineralno ulje). Ako je vitamin D već apsorbiran, može se provesti hemodijaliza ili peritonejska dijaliza s dijalizatom koji ne sadrži kalcij.

Hiperkalcijemija nastala kao posljedica dugotrajne primjene kalcifediol hidrata traje približno 4 tjedna nakon prekida liječenja. Znakovi i simptomi hiperkalcijemije obično su reverzibilni. Međutim, kalcifikacija zbog dugotrajne hiperkalcijemije može uzrokovati ozbiljno zatajivanje bubrega ili srca te smrt.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: vitamin D i analozi; ATK oznaka: A11CC06

#### Mehanizam djelovanja

Vitamin D javlja se u dva glavna oblika: D<sub>2</sub> (ergokalciferol) i D<sub>3</sub> (kolekalciferol). Vitamin D<sub>3</sub> sintetizira se u koži nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti (ultraljubičastom zračenju) i unosi se prehranom. Za aktivaciju vitamina D<sub>3</sub> nužan je metabolički proces u dva koraka: prvi se korak odvija u mikrosomalnoj frakciji jetrenih stanica, gdje dolazi do hidroksilacije vitamina D na mjestu 25 (te nastaje 25-hidroksikolekalciferol ili kalcifediol), dok se drugi korak odvija u bubrezima, gdje djelovanjem enzima 25-hidroksikolekalciferol 1-hidroksilaze nastaje 1,25-dihidroksikolekalciferol ili kalcitriol. Pretvorbu u 1,25-dihidroksikolekalciferol reguliraju njegova vlastita koncentracija, paratireoidni hormon i serumske koncentracije kalcija i fosfata. Postoje i drugi metaboliti čija funkcija nije poznata. Iz bubrega se 1,25-dihidroksikolekalciferol transportira u ciljna tkiva (crijeva, kosti te moguće bubreg i paratireoidne žlijezde) vezivanjem za specifične proteine u plazmi.

#### Farmakodinamički učinci

Vitamin D povećava apsorpciju kalcija i fosfora u crijevima te poboljšava normalnu izgradnju i mineralizaciju kostiju djelujući na tri razine:

U crijevima: vitamin D pospješuje apsorpciju kalcija i fosfora u tankom crijevu. U kostima: kalcitriol pospješuje izgradnju kostiju povisujući razine kalcija i fosfata te potičući djelovanje osteoblasta.

U bubrezima: kalcitriol pospješuje tubularnu resorpciju kalcija.

U paratireoidnim žlijezdama: vitamin D inhibira lučenje paratireoidnog hormona.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost mekih kapsula kalcifediol hidrata od 266 mikrograma ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u žena u postmenopauzi koje su imale serumske razine 25(OH)D-a < 50 nmol/l. Randomizirane su 303 ispitanice, a njih 298 činilo je populaciju predviđenu za liječenje. Bolesnice su liječene kalcifediol hidratom u dozi od 266 mikrograma mjesečno (N=200) ili kolekalciferolom (N=98) u dozi od 625 mikrograma mjesečno (25 000 IU). U skupini liječenoj kalcifediolom 98 bolesnica primalo je liječenje tijekom 4 mjeseca, dok su preostale bolesnice (N=102) kao i one u skupini liječenoj kolekalciferolom primale liječenje tijekom 12 mjeseci.

Nakon 1 mjeseca liječenja, 13,5% bolesnica liječenih kalcifediol hidratom postiglo je razine 25(OH)D-a > 30 ng/ml (75 nmol/l), dok se nakon 4 mjeseca taj udio povećao na 35%. Najviše razine 25(OH)D-a kod primjene kalcifediol hidrata postignute su nakon 4 mjeseca liječenja, što ukazuje na neakumulativan učinak.

U sljedećoj su tablici prikazana povećanja početnih koncentracija 25(OH)D-a u ng/ml, izražena kao srednje vrijednosti (SD)

	<b>Kalcifediol 266 µg</b>	<b>Kolekalciferol 625 µg</b>
<b>Početna vrijednost</b>	12,8 (3,9)	13,2 (3,7)
<i>Povećanja od početne vrijednosti:</i>		
<b>1. mjesec</b>	9,7 (6,7)	5,1 (3,5)
<b>4. mjesec</b>	14,9 (8,1)	9,9 (5,7)
<b>12. mjesec</b>	11,4 (7,4)	9,2 (6,1)

\*Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti (standardno odstupanje)

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Kalcifediol hidrat dobro se apsorbira u crijevima te se tim procesom apsorbira približno 75-80% lijeka. Nakon peroralne primjene kalcifediola maksimalne serumske koncentracije 25-OH-kolekalciferola postižu se nakon približno 4 sata.

### Biotransformacija

Stvaranje kalcitriola iz kalcifediola katalizira enzim 1-alfa-hidroksilaza, odnosno CYP27B1, koji se nalazi u bubrezima i svim tkivima osjetljivima na vitamin D. Posredstvom enzima CYP24A1 u tim tkivima i kalcifediol i kalcitriol kataboliziraju se do neaktivnih metabolita.

### Distribucija

Kalcifediol kruži krvotokom vezan za specifični  $\alpha$ -globulin (DBP). Pohranjuje se u masno tkivo i mišiće tijekom duljih razdoblja. Pohrana u masno tkivo je manje značajna nego kod vitamina D, zbog njegove manje liposolubilnosti.

### Eliminacija

Poluvijek kalcifediol hidrata iznosi približno 18 do 21 dan, a izlučuje se prvenstveno putem žuči.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Visoke doze vitamina D (4 do 15 puta više od preporučene doze za ljude) pokazale su se teratogenima u životinja, no ispitivanja u ljudi su malobrojna. Vitamin D u trudnica može uzrokovati hiperkalcijemiju, koja može dovesti do sindroma supralvalvularne stenoze aorte, retinopatije i mentalnog zaostajanja novorođenčadi i dojenčadi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol, bezvodni  
trigliceridi, srednje duljine lanca  
želatina  
glicerol  
sorbitol (70%) (E420)  
titanijev dioksid (E171)  
bojilo *Sunset yellow* (E110)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

4 godine

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Lijek je pakiran u PVC/PVDC/Al blistere koji sadrže 1, 2, 3, 5 ili 10 kapsula. Blisteri su zapakirani u kartonsku kutiju.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Njemačka

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

HR-H-661647360

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

21. srpnja 2022. /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. listopada 2023.