

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Dekristol 20 000 IU/ml oralne kapi, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine (40 kapi) sadrži 0,5 mg kolekalciferola (što odgovara 20 000 IU vitamina D<sub>3</sub>).  
(1 kap sadrži približno 500 IU vitamina D<sub>3</sub>.)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina  
Bistra, bezbojna do blago žućkasta uljasta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Prevenција nutritivnog rahitisa u dojenčadi, novorođenčadi i nedonoščadi
- Prevenција nedostatka vitamina D u odraslih, adolescenata i djece s utvrđenim rizikom
- Liječenje nedostatka vitamina D u odraslih, adolescenata i djece
- Dodatak specifičnoj terapiji za osteoporozu u odraslih s nedostatkom vitamina D ili rizikom od nedostatka vitamina D

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Liječnik treba individualno prilagoditi režim doziranja bolesniku, slijedeći nacionalne preporuke.  
Općenito se mogu primjenjivati sljedeće preporuke za doziranje:

##### Odrasli

###### *Prevenција nedostatka vitamina D:*

- 1 – 2 kapi lijeka Dekristol dnevno (**500 IU - 1000 IU** vitamina D).

###### *Liječenje nedostatka vitamina D:*

- 2 kapi lijeka Dekristol (**1000 IU** vitamina D) dnevno. U bolesnika s prisutnim kliničkim znakovima bolesti ili u bolesnika sa sindromom malapsorpcije mogu biti potrebne veće doze. Veće doze treba prilagoditi ovisno o željenim razinama 25-hidroksikolekalciferola (25(OH)D) u serumu, težini bolesti i odgovoru bolesnika na liječenje. Dnevna doza ne smije prelaziti 8 kapi lijeka Dekristol (**4000 IU** vitamina D).

*Kao dodatak specifičnoj terapiji za osteoporozu u odraslih s nedostatkom vitamina D ili rizikom od nedostatka vitamina D:*

- 2 kapi lijeka Dekristol dnevno (**1000 IU** vitamina D).

## Pedijatrijska populacija

### *Sprječavanje nedostatka vitamina D (nutricijskog rahitisa):*

- nedonoščad > 1500 g porođajne težine: 1 kap lijeka Dekristol dnevno (**500 IU** vitamina D).
- nedonoščad s porođajnom težinom < 1500 g (700 – 1500 g): preporučuju se 2 kapi lijeka Dekristol dnevno (**1000 IU** vitamina D).
- novorođenčad i dojenčad (do 23 mjeseca): 1 kap lijeka Dekristol dnevno (**500 IU** vitamina D).

### *Prevenција nedostatka vitamina D s utvrđenim rizikom:*

- djeca i adolescenti (2 – 17 godina): 1 – 2 kapi lijeka Dekristol dnevno (**500 IU - 1000 IU** vitamina D).

### *Liječenje nedostatka vitamina D i nutritivskog rahitisa:*

Dozu je potrebno prilagoditi ovisno o željenim razinama 25-hidroksikolekalciferola (25(OH)D) u serumu, težini bolesti i odgovoru bolesnika na liječenje.

Sljedeće doze ne smiju se prekoračiti:

- dojenčad (1 - 23 mjeseca): 2 kapi lijeka Dekristol dnevno (**1000 IU** vitamina D).
- djeca (2 – 11 godina): 4 kapi lijeka Dekristol dnevno (**2000 IU** vitamina D).
- adolescenti (12 - 17 godina): 8 kapi lijeka Dekristol dnevno (**4000 IU** vitamina D).

Za liječenje nutritivskog rahitisa mogu biti potrebne veće doze. Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi uzimajući u obzir težinu i tijek bolesti.

Također se mogu slijediti nacionalne preporuke za doziranje u liječenju nedostatka vitamina D i nutritivskog rahitisa.

## Posebne populacije

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U slučaju teškog oštećenja funkcije jetre, nadležni liječnik treba prilagoditi dozu (vidjeti također dio 4.4).

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/hiperkalcemijom:*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s eGFR > 30 ml/min bez hiperparatireoidizma i hiperfosfatemije (vidjeti dio 4.4.).

Dekristol se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Tijekom dugotrajnog liječenja lijekom Dekristol potrebno je redovito pratiti razine kalcija u serumu i mokraći te provjeravati funkciju bubrega mjerenjem serumskog kreatinina. Ako je potrebno, dozu treba prilagoditi na temelju razine kalcija u serumu (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

## Način i trajanje primjene

Primjena kroz usta.

### **Profilaksa nutritivskog rahitisa u novorođenčadi i dojenčadi:**

Dekristol se može primjenjivati u novorođenčadi i dojenčadi od drugog tjedna života do kraja prve godine života. U drugoj godini života preporučuju se dodatne doze lijeka Dekristol, osobito tijekom zimskih mjeseci.

Kapi se dodaju u žličicu vode, mlijeka ili pirea. Ako se kapi dodaju hrani u bočici ili pireu, mora se konzumirati cijeli obrok, jer se u suprotnom neće primijeniti ukupna količina djelatne tvari. Kapi treba dodati tek nakon što se hrana skuha i ohladi.

### **Djeca, adolescenti i odrasli:**

Djeca, adolescenti i odrasli trebaju uzeti Dekristol sa žličicom tekućine.

Trajanje primjene ovisi o tijeku bolesti.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hiperkalcemija
- Hiperkalciurija
- Hipervitaminoza D
- Nefrokalcinoza
- Nefrolitijaza (bubrežni kamenac)
- Teško oštećenje bubrega

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka terapije vitaminom D liječnik mora pažljivo procijeniti status bolesnika i uzeti u obzir dodani sadržaj vitamina D u određenim vrstama hrane ili drugim lijekovima koji sadrže vitamin D. Potrebno je izbjegavati kombinaciju lijeka Dekristol s metabolitima ili analogima vitamina D (npr. kalcitriol). Dodatni vitamin D ili kalcij smije se primjenjivati samo uz liječnički nadzor kako bi se spriječila hiperkalcemija. U takvim slučajevima mora se pratiti razina kalcija u serumu i mokraći. U kombinaciji s dodacima kalcija treba uzeti u obzir sve izvore kalcija i ne smije se prelaziti unos od približno 1000 mg/dan.

U bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom koji se liječe lijekom Dekristol potrebno je pratiti učinak na ravnotežu kalcija i fosfata. Kolekalciferol se možda neće metabolizirati u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, a Dekristol je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s insuficijencijom jetre može doći do narušavanja hepatičke hidroksilacije kolekalciferola u 25OHD.

Dekristol se ne smije uzimati ako bolesnik pati od pseudohipoparatiroidizma (potreba za vitaminom D može se smanjiti povremenom normalnom osjetljivošću na vitamin D, uz rizik od dugotrajnog predoziranja). U takvim slučajevima dostupni su prikladniji derivati vitamina D.

Dekristol ne smiju uzimati osobe koje su osobito podložne stvaranju bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij.

Dekristol se smije primjenjivati samo uz poseban oprez u bolesnika sa oštećenim bubrežnim izlučivanjem kalcija i fosfata, pri liječenju s derivatima benzotiazina te u imobiliziranih bolesnika (rizik od hiperkalcemije, hiperkalciurije). U ovih bolesnika potrebno je pratiti razine kalcija u plazmi i urinu. Potrebno je uzeti u obzir rizik od kalcifikacije mekih tkiva.

Dekristol se smije primjenjivati samo uz oprez u bolesnika koji boluju od sarkoidoze jer postoji rizik od povećane konverzije vitamina D u njegove aktivne metabolite. U ovih bolesnika potrebno je pratiti razine kalcija u plazmi i urinu.

Tijekom liječenja ekvivalentnom dnevnom dozom koja prelazi 1000 IU vitamina D, potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i bubrezima i provjeravati funkciju bubrega mjerenjem serumskog kreatinina. Takvo praćenje posebno je važno u starijih bolesnika i tijekom istodobnog liječenja srčanim glikozidima ili diureticima (vidjeti dio 4.5.). U slučaju hiperkalcemije, potrebno je prekinuti liječenje. Ako postoje znakovi smanjene bubrežne funkcije, doza se mora smanjiti ili se liječenje mora prekinuti. Kada razina kalcija u urinu prijeđe 7,5 mmol/24 sata (300 mg/24 sata), liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s idiopatskom infantilnom hiperkalcijemijom (mutacija CYP24A1), rizik od hiperkalcemije i sekundarnih učinaka (npr. hiperkalciurija, nefrokalcinoza, nefrolitijaza) je povećan zbog nakupljanja aktivnog vitamina D. Idiopatska infantilna hiperkalcemija može biti asimptomatska i nedijagnosticirana na početku terapije vitaminom D te se može razotkriti i postati klinički vidljiva nakon suplementacije vitaminom D.

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

##### Antikonvulzivi i antiepileptici:

Istodobna primjena antikonvulziva poput fenobarbitala, derivata hidantoina poput fenitoina i drugih barbiturata ili primidona te drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime može smanjiti učinak vitamina D<sub>3</sub> metaboličkom inaktivacijom tj. aktivacijom mikrosomalnog enzimskog sustava.

##### Rifampicin:

Rifampicin može smanjiti učinkovitost kolekalciferola zbog indukcije jetrenih enzima.

##### Izoniazid:

Izoniazid može smanjiti učinkovitost kolekalciferola zbog inhibicije metaboličke aktivacije kolekalciferola.

##### Ionski izmjenjivači, laksativi, orlistat:

Lijekovi koji dovode do malapsorpcije masti, npr. orlistat, laksativi (tekući parafin, mineralno ulje) ili smole ionskih izmjenjivača (kolestiramin ili kolestipol) mogu smanjiti gastrointestinalnu apsorpciju vitamina D.

##### Aktinomicin i imidazoli:

Citotoksično sredstvo aktinomicin i antimikotik imidazol ometaju aktivnost vitamina D<sub>3</sub> inhibicijom konverzije 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol koju obavlja bubrežni enzim 25-hidroksivitamin D-1-hidrolaza..

##### Glukokortikoidi:

Zbog povećanog metabolizma vitamina D, učinak vitamina D može biti oslabljen.

##### Tiazidni diuretici, hidroklorotiazid:

Istodobna primjena derivata benzotiazidiazina (tiazidnih diuretika) povećava rizik od hiperkalcemije zbog smanjenja izlučivanja kalcija putem bubrega. Stoga je potrebno pratiti razine kalcija u plazmi i urinu.

##### Srčani glikozidi:

Oralna primjena vitamina D može pojačati učinkovitost i toksičnost digitalisa kao rezultat povećanja razine kalcija (rizik od srčanih aritmija). Potrebno je pratiti bolesnike s obzirom na EKG, razine kalcija u plazmi i mokraći, kao i razine digoksina ili digitoksina u plazmi, ako je primjenjivo.

##### Kalcitonin, galijev nitrat, bisfosfonati, plikamicin:

Istodobna primjena kalcitonina, galijevog nitrata, bisfosfonata ili plikamicina s vitaminom D može antagonizirati učinak tih lijekova u liječenju hiperkalcijemije.

##### Magnezij:

Lijekovi koji sadrže magnezij (poput antacida) ne smiju se uzimati tijekom liječenja vitaminom D zbog rizika od hipermagnezemije.

##### Fosfor:

Lijekovi koji sadrže fosfor i koriste se u velikim dozama, tijekom istodobne primjene mogu povećati rizik od hiperfosfatemije.

##### Aluminij:

Vitamin D može povećati apsorpciju aluminija u crijevima i time povećati razine aluminija u serumu. Potrebno je izbjegavati dugotrajnu ili prekomjernu uporabu antacida koji sadrže aluminij.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tijekom trudnoće i dojenja potreban je primjeren unos vitamina D. Preporučeni dnevni unos vitamina D tijekom trudnoće i dojenja u skladu je s nacionalnim preporukama i iznosi oko 600 IU (15 µg kolekalciferola).

##### Trudnoća

Dnevna doza veća od 600 IU vitamina D (15 µg kolekalciferola) smije se uzimati samo kada je to strogo indicirano i samo u mjeri potrebnoj za korekciju nedostatka vitamina D. Tijekom trudnoće dnevni unos ne smije biti veći od 4000 IU vitamina D (100 µg kolekalciferola).

Potrebno je izbjegavati predoziranje vitaminom D tijekom trudnoće, jer trajna hiperkalcemija može dovesti do zastoja u fizičkom i mentalnom razvoju, supravulvarne aortne stenoze i retinopatije u djeteta.

Nema naznaka da je vitamin D u terapijskim dozama teratogen u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost visokih doza vitamina D (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Vitamin D i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko. Dekristol se može primjenjivati tijekom dojenja u slučaju nedostatka vitamina D. To treba imati na umu kada se djetetu daje dodatni vitamin D.

##### Plodnost

Ne očekuje se da normalne endogene razine vitamina D imaju bilo kakve štetne učinke na plodnost. Utjecaj visokih doza vitamina D na plodnost nije poznat.

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

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

#### 4.8 Nuspojave

Niže su navedene nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti.

Klasa organskog sustava (MedDRA)	Učestalost nuspojava		
	Manje često (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti kao što su angioneurotski edem ili edem grkljana
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkalcemija i hiperkalciurija		
Poremećaji probavnog sustava			konstipacija, vjetrovi, mučnina, bol u trbuhu ili proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dispneje, 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem [Ispunjava se na nacionalnoj razini].

#### 4.9 Predoziranje

### Simptomi predoziranja

Akutno i kronično predoziranje vitaminom D<sub>3</sub> može dovesti do hiperkalcemije, koja može potrajati i može biti opasna po život.

Simptomi intoksikacije nisu osobito karakteristični, a manifestiraju se kao žeđ, dehidracija, mučnina, povraćanje, početni česti proljev koji napreduje u konstipaciju, anoreksija, iznemoglost, glavobolja, mialgija, artralgija, mišićna slabost i trajna omamljenost, poremećaj svijesti, aritmija, azotemija, polidipsija i poliurija te (u preterminalnoj fazi) ekssikoza.

### **Dnevne doze do 500 IU/d**

Kronično predoziranje vitaminom D može dovesti do hiperkalcemije i hiperkalciurije. Prekomjerna upotrebe kroz dulje vremensko razdoblje može rezultirati kalcifikacijom parenhimskih organa.

### **Dnevne doze veće od 500 IU/d**

Ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) i kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) imaju relativno usku terapijsku širinu. U odraslih osoba s normalnom funkcijom paratireoidnih žlijezda prag intoksikacije vitaminom D iznosi između 40 000 i 100 000 IU dnevno tijekom razdoblja od 1 do 2 mjeseca. Međutim, novorođenčad i dojenčad mogu doživjeti reakcije osjetljivosti pri mnogo nižim koncentracijama. Suplementacija vitaminom D stoga se ne preporučuje bez liječničkog nadzora.

Osim porasta razine fosfora u serumu i mokraći, predoziranje može dovesti i do hiperkalcemije, što posljedično dovodi do nakupljanja kalcija u tkivima, a osobito u bubrezima (nefrolitijaza, nefrokalcinoza, zatajenje bubrega), kao i u krvnim žilama.

### Terapijske mjere u slučaju predoziranja

#### **Dnevne doze do 500 IU/d**

Kod simptoma kroničnog predoziranja vitaminom D može biti nužna forsirana diureza, kao i primjena glukokortikoida i kalcitonina

#### **Dnevne doze veće od 500 IU/d**

U slučaju predoziranja, potrebne su mjere za liječenje često kronične, a moguće i po život opasne hiperkalcemije.

Kao primarna mjera mora se prekinuti primjena vitamina D, a za normalizaciju hiperkalcemije nastale zbog trovanja vitaminom D potrebno je nekoliko tjedana.

Ovisno o razmjeru hiperkalcemije, može se primijeniti prehrana s niskim unosom kalcija ili bez kalcija, obilata hidracija, forsirana diureza pomoću furosevida te primjena glukokortikoida i kalcitonina.

Ako je funkcija bubrega dovoljno dobra, infuzije izotonične otopine NaCl (3-6 l tijekom 24 sata) – s pomoćnim furosemidom te, u nekim slučajevima, natrijevim edetatom u količini od 15 mg/kg tjelesne težine/sat, primjenjivanima uz stalan nadzor kalcija i EKG-a – imaju vrlo pouzdan učinak smanjivanja kalcija. Međutim, terapija hemodijalizom (s dijalizatom koji ne sadrži kalcij) indicirana je kod oligoanurije.

Ne postoji poznati specifični antidot.

Preporučuje se obavijestiti bolesnike na dugotrajnom liječenju višim dozama vitamina D o simptomima mogućeg predoziranja (mučnina, povraćanje, početni učestali proljev koji napreduje u konstipaciju, anoreksija, zamor, glavobolja, mialgija, artralgija, mišićna slabost, omamljenost, azotemija, polidipsija i polurija).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: vitamin D, kolekalciferol  
ATK oznaka: A11CC05

Kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) se sintetizira u koži iz 7-dehidrokolesterola nakon izlaganja UV zrakama te se konvertira u svoj biološki aktivan oblik (1,25 dihidroksikolekalciferol) u dvije hidroksilacijske faze – najprije u jetri (pozicija 25), a zatim u bubrežnom tkivu (pozicija 1). Zajedno s paratireoidnim hormonom i kalcitoninom, 1,25 dihidroksikolekalciferol ima ključnu ulogu u regulaciji ravnoteže kalcija i fosfata. U svome biološki aktivnom obliku, vitamin D<sub>3</sub> stimulira crijevenu apsorpciju kalcija, ugradnju kalcija u osteoid i oslobađanje kalcija iz koštanog tkiva. U tankom crijevu potiče brzu i odgođenu apsorpciju kalcija. Također se stimulira pasivni i aktivni transport fosfata. U bubrezima inhibira izlučivanje kalcija i fosfata pospješivanjem tubularne resorpcije. Biološki aktivni oblik kolekalciferola izravno inhibira proizvodnju paratireoidnog hormona (PTH) u paratireoidnim žlijezdama. Sekreciju paratireoidnog hormona (PTH) dodatno inhibira povećana pohrana kalcija u tankom crijevu pod utjecajem biološki aktivnog vitamina D<sub>3</sub>.

U okviru njegove proizvodnje, fiziološke regulacije i mehanizma djelovanja, takozvani vitamin D<sub>3</sub> može se smatrati prekursorom steroidnog hormona. Osim njegove fiziološke proizvodnje u koži, kolekalciferol se može dodatno unositi putem hrane ili kao lijek. Mogući su slučajevi predoziranja i trovanja ako se unosi kao lijek, budući da se zaobilazi inhibicija fiziološkog proizvoda koja postoji kod sinteze vitamina D u koži.

*Javljanje u prirodnim uvjetima i zadovoljenje potreba:*

Potreba za vitaminom D kod odraslih osoba je 20 µg, što odgovara 800 IU dnevno. Zdrave odrasle osobe mogu svoje potrebe zadovoljiti putem endogene sinteze ako se dovoljno izlažu sunčevoj svjetlosti. Unos putem hrane ima tek sekundaran značaj, ali može biti važan u određenim kritičnim uvjetima (klima, životni stil).

Ulje riblje jetre i riba osobito su bogati vitaminom D, dok se male količine nalaze u mesu, jajima, žumanjku, mlijeku, mliječnim proizvodima i avokadu.

*Znakovi nedostatka vitamina D:*

Znakovi nedostatka vitamina D mogu se pojaviti, na primjer, u nedonoščadi, dojenčadi koja su isključivo dojena dulje od šest mjeseci bez dodataka kalcija ili djece na strogoj vegetarijanskoj prehrani. Uzroci nedostatka vitamina D u odraslih, koji je rijetka pojava, mogu biti nedovoljan unos kroz prehranu, nedovoljno izlaganje UV zrakama, malapsorpcija i loša probava, ciroza jetre i insuficijencija bubrega.

U slučajevima nedostatka vitamina D, odsutna je skeletna kalcifikacija (rahitis) ili se javlja dekalifikacija kostiju (osteomalacija). Nedostatak kalcija i/ili vitamina D izazivaju reverzibilnu, pojačanu sekreciju paratireoidnog hormona. Ovaj sekundarni hiperparatireoidizam uzrokuje pojačanu koštanu pregradnju, što može dovesti do krhkosti kostiju i prijeloma.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

U dozama koje se unose prehranom, vitamin D se gotovo potpuno apsorbira iz hrane. Također se apsorbira s nutritivnim lipidima i žučnim kiselinama pa tako primjena uz glavni obrok u danu može olakšati apsorpciju.

### Distribucija i biotransformacija

Kolekalciferol se metabolizira u jetri putem mikrosomalne hidroksilaze u 25-hidroksikolekalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>). Zatim se u bubrezima konvertira u 1,25-dihidroksikolekalciferol, biološki aktivan oblik. Nakon jednokratne oralne doze kolekalciferola, maksimalne serumske koncentracije primarnog oblika pohrane, 25(OH)D<sub>3</sub>, dosežu se nakon otprilike jednog tjedna. 25(OH) D<sub>3</sub> zatim se polako eliminira, uz privedan poluvijek u serumu od oko 50 dana. Nakon visokih doza vitamina D, koncentracije 25

hidroksikolekalciferola u serumu mogu biti povišene mjesecima. Hiperkalcemija izazvana predoziranjem može potrajati nekoliko tjedana (vidjeti dio 4.9).

#### Eliminacija

Metaboliti cirkuliraju u krvi vezani za poseban  $\alpha$ -globin, a izlučuju se uglavnom u žuč i feces.

#### *Karakteristike u posebnim skupinama ispitanika ili bolesnika*

Zabilježena je brzina metaboličkog klirensa za 57% manja kod ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s brzinom kod zdravih dobrovoljaca.

Kod ispitanika s malapsorpcijom javlja se smanjena apsorpcija i povećana eliminacija vitamina D<sub>3</sub>. Pretili ispitanici imaju manju sposobnost održavanja razina vitamina D<sub>3</sub> putem izlaganja sunčevoj svjetlosti te će im vjerojatno biti potrebne veće oralne doze vitamina D<sub>3</sub> da bi nadoknadili nedostatke.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Učinci su opaženi u nekliničkim ispitivanjima toksičnosti pojedinačnih i ponavljanih doza samo kod izloženosti koja se smatraju znatno većima od maksimalne izloženosti koja se očekuje u ljudi, što pokazuje da se toksičnost može očekivati samo kod kroničnog predoziranja, koje može dovesti do hiperkalcemije.

Teratogenost je opažena u ispitivanjima na životinjama kod doza znatno većih od terapijskog raspona u ljudi.

Normalne endogene razine kolekalciferola nemaju ni potencijalno mutageno (negativan rezultat Amesovog testa) ni karcinogeno djelovanje. Nema daljnjih relevantnih informacija za ocjenu sigurnosti osim onih koje su navedene u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka (vidjeti dijelove 4.6. i 4.9.).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

trigliceridi, srednje duljine lanca  
butilhidroksitoluen

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja: 12 mjeseci

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena bočica s bijelim polipropilenskim navojnim zatvaračem i polietilenskom kapaljkom. Pakiranja s 1 i 5 bočica po 10 ml otopine s navojnim zatvaračem i kapaljkom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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



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

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

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-049775212

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

28.05.2024. / -

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/