

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dekristol 20 000 IU meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka meka kapsula sadrži:

500 mikrograma kolekalciferola (što odgovara 20 000 IU vitamina D₃), u obliku uljnog koncentrata kolekalciferola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: ulje kikirikija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka

Svijetlo žute boje, okrugla, prozirna meka želatinska kapsula

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Početno liječenje klinički značajnog nedostatka vitamina D u odraslih

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza: 1 kapsula tjedno (odgovara 20 000 IU).

Nakon prvog mjeseca može se razmotriti primjena nižih doza, ovisno o željenim razinama 25-hidroksikolekalciferola (25(OH)D) u serumu, težini bolesti i odgovoru bolesnika na liječenje.

Doziranje kod liječenja nedostatka vitamina D može biti prilagođeno nacionalnim smjernicama.

Trajanje liječenja ovisno je o odluci liječnika, a obično je ograničeno na prvi mjesec liječenja.

Pedijatrijska populacija:

Dekristol 20 000 IU kapsule ne smiju se davati djeci mlađoj od 12 godina zbog rizika od gušenja. Umjesto toga, savjetuje se primjenjivati kapi ili topljive tablete. Ne preporučuje se primjena u adolescenata u dobi od 12 do 18 godina zbog nedostatka podataka o doziranju i primjeni lijeka.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega/hiperkalcemijom:

U slučaju hiperkalcemije ili hiperkalciurije (više od 7,5 mmol, što odgovara 300 mg kalcija/24 sata), liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3). Ako postoje znakovi smanjene funkcije bubrega, mora se ili smanjiti doza ili prekinuti liječenje.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebna prilagodna doze.

Način primjene

Primjena kroz usta.

Kapsulu treba progutati cijelu uz dovoljno vode, najbolje uz glavni obrok u danu.

Preporučeno trajanje liječenja je uglavnom ograničeno na 4-5 tjedana, ovisno o odluci liječnika.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hiperkalcemija
- Hiperkalciurija
- Hipervitaminska D
- Pseudohipoparatiroidizam (potreba za vitaminom D može se smanjiti povremenom normalnom osjetljivošću na vitamin D, uz rizik od dugotrajnog predoziranja)
- Nefrokalcinoza
- Nefrolitijaza (bubrežni kamenci)
- Teško oštećenje funkcije bubrega
- Dodatni unos pripravaka koji sadrže vitamin D

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dekristol 20 000 IU ne smiju uzimati osobe koje su osobito podložne stvaranju bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij.

Dekristol 20 000 IU se mora upotrebljavati osobito oprezno kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kada se liječe derivatima benzotiadiazina i kod imobiliziranih bolesnika (rizik od hiperkalcemije, hiperkalciurije). Kod ovih bolesnika treba nadzirati razine kalcija i fosfata. U obzir se mora uzeti rizik od kalcifikacije mekog tkiva. Kod bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, Dekristol je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Dekristol 20 000 IU mora se upotrebljavati isključivo s oprezom kod bolesnika koji boluju od sarkoidoze jer postoji rizik od pojačane konverzije vitamina D u njegove aktivne metabolite. Kod ovih bolesnika potrebno je nadzirati razine kalcija u plazmi i urinu.

Za vrijeme liječenja ekvivalentnom dnevnom dozom većom od 1000 IU vitamina D, moraju se nadzirati razine kalcija u serumu i bubrezima te provjeravati funkcija bubrega putem određivanja kreatinina u serumu. Takav je nadzor osobito važan kod starijih bolesnika i tijekom istodobnog liječenja srčanim glikozidima ili diureticima (vidjeti dio 4.5). Ovo se također odnosi i na bolesnike koji su osobito podložni nastajanju bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij.

Mora se razmotriti potreba za dodatnim nadomjestcima kalcija kod pojedinih bolesnika. Nadomjestci kalcija trebaju se davati pod strogim liječničkim nadzorom kako bi se spriječila hiperkalcemija.

Prije početka liječenja vitaminom D stanje bolesnika treba biti pažljivo procijenjeno od strane liječnika i dodan sadržaj vitamina D u određenoj vrsti hrane treba uzeti u obzir.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antikonvulzivi i barbiturati:

Istodobna uporaba antikonvulziva (poput fenitoina) ili barbiturata (a moguće i drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime) može smanjiti učinak vitamina D₃ metaboličkom inaktivacijom.

Rifampicin:

Rifampicin može smanjiti učinkovitost kolekalciferola zbog indukcije jetrenog enzima.

Izoniazid:

Izoniazid može smanjiti učinkovitost kolekalciferola zbog inhibicije metaboličke aktivacije kolekalciferola.

Ionski izmjenjivači, laksativi, orlistat:

Lijekovi koji dovode do malapsorpcije masti, npr. orlistat, tekući parafin ili kolestiramin mogu smanjiti gastrointestinalnu apsorpciju vitamina D.

Aktinomicin i imidazoli:

Citotoksični lijek aktinomicin i imidazolski antifungici ometaju aktivnost vitamina D₃ tako da inhibiraju konverziju 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol koju obavlja bubrežni enzim 25-hidroksivitamin D-1-hidrolaza.

Glukokortikoidi:

Zbog povećanog metabolizma vitamina D može biti smanjen učinak vitamina D.

Tiazidni diuretici:

Istovremena primjena derivata benzotiadiazina (tiazidnih diuretika) povećava rizik od hiperkalcemije zbog smanjenja bubrežnog izlučivanja kalcija. Zato treba nadzirati razine kalcija u plazmi i urinu.

Metaboliti ili analozi vitamina D:

Kombinaciju Dekristol 20 000 IU s metabolitima ili analogima vitamina D treba izbjegavati.

Srčani glikozidi:

Peroralna primjena vitamina D može pojačati djelotvornost i toksičnost digitalisa kao rezultat povećanih razina kalcija (rizik od srčanih aritmija). Kod bolesnika se moraju nadzirati EKG, razine kalcija u plazmi i urinu, kao i razine digoksina ili digitoksina u plazmi, ako je primjenjivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tijekom trudnoće i dojenja, ovaj lijek s visokom dozom se ne preporuča i trebao bi se koristiti lijek s nižom dozom.

Tijekom trudnoće i dojenja, potreban je primjeren unos vitamina D. Preporučeni dnevni unos vitamina D tijekom trudnoće i dojenja je, prema nacionalnim smjernicama, tek oko 600 IU.

Trudnoća

Tijekom trudnoće se mora izbjegavati predoziranje vitaminom D, jer produljena hiperkalcemija može dovesti do fizičkog i mentalnog zaostajanja, supravulvarne stenoze aorte i retinopatije u djeteta. Tijekom trudnoće, dnevni unos ne smije biti veći od 4000 IU vitamina D. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost visokih doza vitamina D (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Visoke doze vitamina D se ne bi smjele koristiti tijekom dojenja. Vitamin D i njegovi metaboliti prelaze u majčino mlijeko. To se treba uzeti u obzir kada je liječenje Dekristolom klinički indicirano tijekom dojenja, a djetetu se dodatno daje vitamin D.

Plodnost

Ne očekuje se nikakav štetan učinak normalnih endogenih razina vitamina D na plodnost.

Utjecaj visokih doza vitamina D na plodnost nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dekristol 20 000 IU ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene ispod prema klasi organskog sustava i učestalosti.

Klasa organa (MedDRA)	Učestalost nuspojava		
	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nije poznato (nije moguće utvrditi na temelju raspoloživih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava		teške alergijske reakcije na ulje kikirikija	reakcije preosjetljivosti poput angioneurotskog edema ili edema larinksa
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkalcemija i hiperkalciuria		
Poremećaji probavnog sustava			konstipacija, flatulencije, mučnina, bol u abdomenu, 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 se radnika traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Akutno i kronično predoziranje vitaminom D može dovesti do hiperkalcemije, koja može biti trajna i moguće opasna po život. Simptomi nisu karakteristični i mogu uključivati srčane aritmije, žeđ, dehidraciju, adinamiju i poremećaj svijesti. Nadalje, kronično predoziranje može dovesti do odlaganja kalcija u krvnim žilama i tkivima.

Osim porasta razina fosfora u serumu i urinu, predoziranje može također dovesti do sindroma hiperkalcemije, koji zatim dovodi do odlaganja kalcija u tkivima, a posebice u bubrezima (nefrolitijaza, nefrokalcinoza, zatajenje bubrega), kao i u krvnim žilama.

Simptomi trovanja nisu jako karakteristični, a manifestiraju se kao mučnina, povraćanje, u početku učestali proljev, koji napreduje u konstipaciju, anoreksija, zamor, glavobolja, mialgija, artralgiya, mišićna slabosti i perzistirajuća omamljenost, aritmija, azotemija, polidipsija i poliurija te (u završnoj fazi) eksikoza. Uobičajeni biokemijski nalazi su hiperkalcemija, hiperkalciurija i povišene razine 25-hidroksikalciferola u serumu.

Terapijske mjere u slučaju predoziranja

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

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

Primarna mjera je prekid primjene 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, primjenjivanim 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.

Nema poznatog specifičnog antidota.

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 D₃) 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 D₃ stimulira crijevnu apsorpciju kalcija, ugradnju kalcija u osteoid i oslobađanje kalcija iz koštanog tkiva. U tankom crijevu pospješuje brzu i odgođenu pohranu kalcija. Također se stimulira pasivni i aktivni transport fosfata. U bubregu inhibira izlučivanje kalcija i fosfata pospješivanjem tubularne resorpcije. Biološki aktivni oblik kolekalciferola izravno inhibira proizvodnju paratireoidnog hormona (PTH) u paratireodinim žlijezdama. Sekreciju paratireoidnog hormona (PTH) dodatno inhibira povećana pohrana kalcija u tankom crijevu pod utjecajem biološki aktivnog vitamina D₃.

U okviru njegove proizvodnje, fiziološke regulacije i mehanizma djelovanja, takozvani vitamin D₃ 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.

Uzroci nedostatka vitamina D kod 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 paratiroidnog hormona. Ovaj sekundarni hiperparatiroidizam 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 hidrosilaze u 25-hidroksikolekalciferol ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Zatim se u bubrezima konvertira u 1,25-dihidroksikolekalciferol, biološki aktivan oblik. Nakon jednokratne oralne doze kolekalciferola, maksimalne serumske koncentracije primarnog oblika pohrane, $25(\text{OH})\text{D}_3$, dosežu se nakon otprilike jednog tjedna. $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 α -globin, a izlučuju se uglavnom u žuč i feces.

Karakteristike kod posebnih skupina 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_3 .

Pretili ispitanici imaju manju sposobnost održavanja razina vitamina D_3 putem izlaganja sunčevoj svjetlosti te će im vjerojatno biti potrebne veće oralne doze vitamina D_3 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

arašidovo ulje (ulje kikirikija)

želatina

glicerol 85-postotni

trigliceridi, srednje duljine lanca

voda, pročišćena

sav-*rac*- α -tokoferol (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Bočica: 4 godine

Nakon prvog otvaranja bočice: 24 mjeseca.

Blister: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica boje jantara:

Pakiranja od 14 mekih kapsula

PVC/PVdC aluminijska blister pakiranja:

Pakiranja od 3, 4, 6, 14 i 50 mekih kapsula

Pakiranja od 56 (4 x 14) mekih kapsula (bolničko pakiranje)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o.,

Zavrtnica 17,

10000 Zagreb

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

Broj odobrenja: HR-H-882045919

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. siječnja 2017.

Datum obnove odobrenja: 26. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.10.2023.