

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 7000 IU (175 mikrograma) kolekalciferola (vitamina D₃).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 13,48 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne tablete s oznakom 3 na jednoj strani tablete.

Dimenzije tableta: približno 11 mm x 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Prevenција nedostatka i insuficijencije vitamina D u odraslih s identificiranim visokim rizikom.
- Liječenje nedostatka vitamina D u odraslih.
- Kao dodatak specifičnom liječenju osteoporozе u odraslih s nedostatkom vitamina D ili s utvrđenim visokim rizikom od nedostatka vitamina D.

Osim ako nije drugačije navedeno u odgovarajućim nacionalnim smjernicama, nedostatak vitamina D definiran je kao koncentracija 25(OH)D u serumu <20 ng/mL (50 nmol/L), dok se koncentracije 25(OH)D ≥20 ng/mL (50 nmol/L) i <30 ng/mL (75 nmol/L) smatraju nedostatkom vitamina D.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tjedna doza od 7000 IU vitamina D (175 µg kolekalciferola) smatra se ekvivalentnom dnevnoj dozi od 1000 IU (25 µg kolekalciferola).

Prevenција nedostatka i insuficijencije vitamina D u odraslih s identificiranim visokim rizikom

Za ovu se indikaciju Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete primjenjuju prema tjednom rasporedu.

Preporučena tjedna doza za odrasle je 7000 IU do 14 000 IU vitamina D (175 µg-350 µg kolekalciferola). To odgovara 1 do 2 tablete lijeka Vitamin D3 Krka 7000 IU jednom tjedno. Doziranje treba individualno odrediti liječnik ovisno o opsegu potrebnog dodavanja vitamina D.

Liječenje nedostatka vitamina D u odraslih

Dozu treba odrediti na temelju ozbiljnosti stanja, željene razine 25-hidroksivitamina D i individualnog odgovora bolesnika na liječenje.

- Početno liječenje (6 do 12 tjedana)
Preporučena dnevna doza za početno liječenje je 7000 IU vitamina D (175 µg kolekalciferola), što odgovara 1 tableti lijeka Vitamin D3 Krka 7000 IU dnevno.

Alternativno, može se koristiti tjedni raspored doziranja.

Preporučena doza je 49 000 IU vitamina D (1225 µg kolekalciferola), što odgovara 7 tableta lijeka Vitamin D3 Krka 7000 IU jednom tjedno.

Prikladnost takvog doziranja potrebno je razmotriti na temelju pojedinačnih čimbenika bolesnika.

- Održavanje liječenja
Tjedno doziranje koristi se za održavanje liječenja.
Preporučena tjedna doza za terapiju održavanja liječenja je 14 000 IU vitamina D (350 µg kolekalciferola). To odgovara 2 tablete lijeka Vitamin D3 Krka 7000 IU jednom tjedno.

Kao dodatak specifičnom liječenju osteoporoze u odraslih s nedostatkom vitamina D ili s utvrđenim visokim rizikom od nedostatka vitamina D

Za ovu se indikaciju Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete primjenjuju prema tjednom rasporedu.

Preporučena doza je 7000 IU vitamina D (175 µg kolekalciferola) tjedno. To odgovara 1 tableti lijeka Vitamin D3 Krka 7000 IU jednom tjedno.

Bolesnici bi trebali primati dodatnu količinu kalcija ako je unos prehranom nedovoljan.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba; međutim, treba uzeti u obzir funkciju bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete moraju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega. Primjena je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete nisu namijenjene za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Trudnoća

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete se ne preporučuju tijekom trudnoće.

Dojenje

Dozu je potrebno odrediti na temelju individualnih potreba bolesnika (vidjeti dio 4.6).

Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja dozama većim od 1000 IU vitamina D (25 µg kolekalciferola) dnevno ili 7000 IU (175 µg kolekalciferola) tjedno, potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i urinu, kao i funkciju bubrega. Dozu će možda trebati prilagoditi u skladu s razinama kalcija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tabletu(e) treba progutati s malo vode.

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete mogu se uzimati neovisno o obroku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hiperkalcemija i/ili hiperkalciurija.

Teško oštećenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Hipervitaminoza vitamina D.

Nefrolitijaza/nefrokalciinoza (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri propisivanju drugih lijekova koji sadrže vitamin D potrebno je uzeti u obzir dozu vitamina D u tabletama Vitamin D3 Krka 7000 IU. Dodatne doze vitamina D ili kalcija smiju se koristiti samo pod liječničkim nadzorom. U takvim slučajevima potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i urinu.

Preporučene doze ne smiju se prekoračiti jer može doći do hipervitaminoze.

U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, kolekalciferol se ne metabolizira normalno i stoga može biti potreban drugi oblik vitamina D.

Ako se tablete lijeka Vitamin D3 Krka 7000 IU koriste u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega, savjetuje se praćenje razine kalcija i fosfata. Treba uzeti u obzir rizik od kalcifikacije mekog tkiva.

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete ne smiju uzimati bolesnici skloni stvaranju bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij.

Preporučuje se oprez ako se Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete koriste:

- u bolesnika s poremećenim izlučivanjem kalcija i fosfata putem bubrega,
- uz istodobnu primjenu tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.5),
- u imobiliziranih bolesnika.

Ti su bolesnici pod povećanim rizikom od hiperkalcemije, stoga je potrebno pratiti razine kalcija u serumu i urinu.

Savjetuje se oprez u bolesnika sa sarkoidozom jer postoji mogućnost povećane biotransformacije vitamina D u njegove aktivne metabolite. Savjetuje se praćenje kalcija u serumu i urinu.

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete ne smiju se primjenjivati u bolesnika s pseudohipoparatiroidozom, budući da potreba za vitaminom D može biti smanjena tijekom faza normalne osjetljivosti na vitamin D. U takvim se slučajevima savjetuje primjena derivata vitamina D, koji se lakše kontroliraju.

Tijekom dugotrajnog liječenja s dnevnim dozama većim od 1000 IU (25 µg kolekalciferola) dnevno ili 7000 IU (175 µg kolekalciferola) tjedno potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i urinu te bubrežnu funkciju. Ovo je osobito važno u starijih bolesnika i bolesnika koji se liječe srčanim glikozidima ili diureticima (vidjeti dio 4.5). Potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje u slučaju hiperkalcemije, znakova smanjene bubrežne funkcije ili hiperkalciurije (7,5 mmol (300 mg) kalcija/24 h).

Pedijatrijska populacija

Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete ne preporučuju se djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje s fenitoinom ili barbituratima može smanjiti 25-hidroksivitamin D u serumu i povećati metabolizam do neaktivnih metabolita indukcijom jetrenih enzima. Terapijski učinak vitamina D može biti smanjen.

Istodobno liječenje s glukokortikoidima može smanjiti učinak vitamina D zbog povećane metaboličke pretvorbe.

Rifampicin i izoniazid mogu povećati metabolizam vitamina D i time smanjiti njegov učinak.

Istodobna primjena s preparatima koji utječu na apsorpciju masti, npr. orlistatom ili ionsko-izmjenjivačkim smolama, poput kolestiramina, ili laksativima poput mineralnog ulja, mogu smanjiti crijevnu apsorpciju vitamina D.

Tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija bubrezima i dovesti do hiperkalcemije. Stoga je potrebno pratiti razine kalcija u serumu i urinu tijekom dugotrajne istodobne terapije.

Liječenje vitaminom D može povećati terapijski i toksični učinak digitalisa i drugih srčanih glikozida zbog povišene razine kalcija u serumu (rizik od srčane aritmije). Potrebno je pratiti EKG parametre, razine kalcija u serumu i urinu. Kada je primjenjivo, također može biti potrebno praćenje razine digoksina ili digitoksina u plazmi.

Istodobna primjena Vitamin D3 Krka 7000 IU tableta i metabolita ili analoga vitamina D (npr. kalcitriola) preporučuje se samo u iznimnim slučajevima. Potrebno je pratiti razine kalcija u serumu.

Istodobna primjena s preparatima koji sadrže kalcij u velikim dozama može povećati rizik od hiperkalcemije. Preparati koji sadrže visoke doze fosfata mogu povećati rizik od hipokalcemije i hiperfosfatemije. Preporučuje se redovito praćenje razine kalcija i fosfata u serumu.

Vitamin D može povećati crijevnu apsorpciju aluminijskih soli i stoga povećati razine aluminijskih soli u serumu. Potrebno je izbjegavati dugotrajnu ili pretjeranu upotrebu antacida koji sadrže aluminij.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kolekalciferola tijekom trudnoće. Vitamin D treba koristiti tijekom trudnoće samo u slučaju nedostatka vitamina D. Dozu i trajanje liječenja treba odrediti na temelju individualnih potreba bolesnika.

Dugotrajno predoziranje mora se izbjegavati tijekom trudnoće, jer rezultirajuća produljena hiperkalcemija može nepovoljno utjecati na fizički i mentalni razvoj, može uzrokovati supravulvularnu aortnu stenozu i retinopatiju u djeteta.

Ne preporučuje se liječenje trudnica visokim dozama vitamina D, uključujući Vitamin D3 Krka 7000 IU tablete. Treba koristiti formulacije s niskom dozom.

Dojenje

Vitamin D i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. To je potrebno uzeti u obzir u slučaju dohrane u dojenog djeteta.

Nisu primijećeni znakovi predoziranja vitaminom D u dojene djece čije su majke uzimale dodatke vitamina D.

Dojiljama se po potrebi mogu propisati tablete Vitamin D3 Krka 7 000 IU. Dozu treba odrediti na temelju individualnih potreba bolesnika i njihovog odgovora na liječenje.

Plodnost

U reproduktivnim ispitivanjima kolekalciferola nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost. Potencijalni omjer koristi i rizika za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vitamin D3 Krka ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. 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 ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalosti nuspojava nisu poznate jer nisu provedena veća klinička ispitivanja koja bi omogućila procjenu učestalosti. Zabilježene su sljedeće nuspojave:

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalcemija, hiperkalciurija

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: konstipacija, flatulencija, mučnina, bol u abdomenu, proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti, kao što su pruritus, osip ili 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 lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje vitaminom D može uzrokovati hiperkalcemiju, što međutim zahtijeva visoke doze. U slučaju kada unesena doza premašuje tjelesne potrebe, serumske koncentracije aktivnog metabolita se ne povećavaju, budući da negativna povratna sprega ograničava metaboličku aktivaciju kada unos premašuje tjelesne potrebe.

Simptomi

Velike doze vitamina D mogu uzrokovati hiperkalcemiju, koja može varirati od asimptomatskog porasta kalcija u serumu do sindroma hiperkalcemije opasnog po život. Simptomi trovanja su nespecifični i mogu uključivati umor, slabost mišića, anoreksiju, mučninu, povraćanje, zatvor, proljev, poliuriju, nokturiju, znojenje, glavobolju, žeđ, somnolenciju, vrtoglavicu. Tipični biokemijski nalazi uključuju hiperkalcemiju, hiperkalciuriju i povećane razine 25-hidroksivitamina D. U teškim se slučajevima može javiti aritmija, dok izrazita hiperkalcemija može rezultirati čak i komom ili smrću. Posljedice dugotrajne hiperkalcemije su nefrolitijaza, nefrokalcinoza, smanjena funkcija bubrega i

kalcifikacija mekih tkiva. Interindividualna tolerancija na vitamin D znatno varira. Dojenčad i djeca su osjetljiviji na njegove toksične učinke.

Preporučuje se da se bolesnici na dugotrajnom liječenju visokim dozama educiraju o simptomima mogućeg predoziranja.

Liječenje

Ne postoji specifičan antidot.

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti unos vitamina D iz svih izvora. Savjetuje se rehidracija bolesnika. Preporučuje se prehrana s niskim udjelom kalcija i fosfora. Treba razmotriti liječenje glukokortikoidima, diureticima Henleove petlje, kalcitoninom ili bisfosfonatima, ovisno o težini hiperkalcemije. Oralni ili intravenski bisfosfonati pokazali su se učinkovitima u liječenju predoziranja vitaminom D.

Hiperkalcemija može trajati duže vrijeme nakon predoziranja vitaminom D. Bolesnike treba nadzirati zbog opasnosti od ponovne intoksikacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: vitamini, vitamin D i analozi, ATK oznaka: A11CC05.

Iako se kolekalciferol (vitamin D₃) smatra vitaminom, može se smatrati prekursorom steroidnog hormona u smislu sinteze, fiziološke regulacije i mehanizma djelovanja.

Kolekalciferol se sintetizira u koži iz 7-dehidrokolesterola nakon izlaganja UV-B zrakama i pretvara se u svoj biološki aktivan oblik (1,25-dihidroksikolekalciferol, također poznat kao 1,25(OH)₂D₃ ili kalcitriol) u dva stupnja hidroksilacije (vidjeti dio 5.2). Također se može unositi hranom ili u obliku lijekova.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Glavna funkcija biološki aktivnog metabolita 1,25(OH)₂D₃ je održavanje homeostaze kalcija i fosfora u cirkulaciji, zajedno s paratiroidnim hormonom (PTH) i kalcitoninom. 1,25(OH)₂D₃ potiče intestinalnu apsorpciju kalcija, ugradnju kalcija u osteoid i oslobađanje kalcija iz koštanog tkiva. Također stimulira aktivni i pasivni transport fosfata, regulira izlučivanje kalcija i fosfata reguliranjem tubularne resorpcije i inhibira izlučivanje PTH od strane paratiroidnih žlijezda.

Nedostatak vitamina D može dovesti do rahitisa (zbog odsustva kalcifikacije kostura) i osteomalacije (zbog dekalifikacije kostiju). Izlučivanje PTH je reverzibilno inducirano. Ovaj sekundarni hiperparatiroidizam uzrokuje povećanu pregradnju kostiju, što posljedično može dovesti do krhkih kostiju i prijeloma.

Primjena ukupne tjedne doze jednom tjedno ima isti učinak kao dnevna doza zbog farmakokinetičkih parametara vitamina D (vidjeti dio 5.2). Međutim, većina iskustava iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja dolazi iz dnevnih doza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kolekalciferol se apsorbira u cijelom tankom crijevu. Istraživanja su pokazala da se približno 80% uzete doze apsorbira. Zbog svojstava vitamina topljivih u mastima, apsorpcija je učinkovitija u prisutnosti žučnih soli.

Distribucija

Transport vitamina D iz kože vrši se pomoću specifičnog proteina plazme koji se naziva D-vezujući vitamin, dok se vitamin D iz hrane prenosi hilomikronima. U roku od nekoliko sati nakon uzimanja ili sinteze u koži, vitamin D se distribuira u jetru radi pretvorbe ili se kao vitamin D ili njegovi metaboliti isporučuje na mjesta skladištenja. Mjesta dugotrajnog skladištenja uključuju masno tkivo, jetru i mišiće.

Biotransformacija

Kolekalciferol se aktivira u dva koraka hidroksilacije. Prvi korak u jetri daje najvažniji oblik cirkulirajućeg vitamina D, 25-hidroksikolekalciferol, hidroksilacijom ugljikovog atoma na položaju 25. Ovaj metabolit nije biološki aktivan na fiziološkim razinama. Daljnji korak aktivacije događa se u bubrežima, gdje se biološki aktivni oblik 1,25-dihidroksikolekalciferol formira hidroksilacijom na poziciji 1. Normalne koncentracije 25(OH)D u plazmi koje ukazuju na dostatnost vitamina D su iznad 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L), dok je koncentracija 1,25(OH)₂D₃ u plazmi oko 0,04 ng/mL (0,1 nmol/L).

Eliminacija

Kolekalciferol i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju u žuč i feces, samo se male količine izlučuju urinom. Neki metaboliti kolekalciferola izlučuju se u majčino mlijeko. Srednji biološki poluvijek seruma 25(OH)D₃ iznosi otprilike 13 do 15 dana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pokazalo se da prekomjerni unos kolekalciferola u životinja izaziva hiperkalcemiju. Ponovljeno davanje kolekalciferola štakorima u visokim dozama do 100 000 IU/kg uzrokovalo je izrazitu hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju i hiper β-lipoproteinemiju, dok su doze do 500 000 IU/kg dovele do razvoja srčanih lezija.

Kolekalciferol je bio teratogen u miševa, štakora i kunića kada se davao u značajno višim dozama od doza u ljudi. U potomaka su uočene mikrocefalija, srčane malformacije i abnormalnosti kostura.

Kolekalciferol nema potencijalno mutageno niti kancerogeno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična (tip 112)
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)
natrijev askorbat
sav-rac-α-Tokoferol
kukuruzni škrob, modificirani
saharoza
trigliceridi, srednje duljine lanca

6.2 Inkompatibilitosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (OPA/Al/PVC-Al): 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40 i 42 tablete, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

HR-H-998610033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-