

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Vitamin D3 Krka 30 000 IU tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 000 IU (750 mikrograma) kolekalciferola (vitamina D<sub>3</sub>).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 52,5 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele do svijetložute, ovalne, bikonveksne tablete s oznakom 4 na jednoj strani i širokim urezom na drugoj strani tablete. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze. Dimenzije tableta: približno 16 mm x 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Prevencija nedostatka i insuficijencije vitamina D u odraslih s identificiranim visokim rizikom.
- Liječenje nedostatka vitamina D u odraslih.
- Kao dodatak specifičnom liječenju osteoporoze 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  $\geq$ 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 30 000 IU vitamina D (750  $\mu$ g kolekalciferola) smatra se ekvivalentnom dnevnoj dozi od 4286 IU (107  $\mu$ g kolekalciferola). Mjesečna doza od 30 000 IU vitamina D (750  $\mu$ g kolekalciferola) smatra se ekvivalentnom dnevnoj dozi od 1000 IU (25  $\mu$ g kolekalciferola).

***Prevencija nedostatka i insuficijencije vitamina D u odraslih s identificiranim visokim rizikom***

Za ovu se indikaciju Vitamin D3 Krka primjenjuje prema mjesečnom rasporedu.

Preporučena mjesečna doza za odrasle je 30 000 IU do 60 000 IU vitamina D (750  $\mu$ g-1500  $\mu$ g kolekalciferola). To odgovara 1 do 2 tablete lijeka Vitamin D3 Krka 30 000 IU jednom mjesečno. 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)  
Za početno liječenje koristi se tjedno doziranje.

Preporučena tjedna doza za početno liječenje je 30 000 IU do 60 000 IU vitamina D (750 µg-1500 µg kolekalciferola). To odgovara 1 do 2 tablete lijeka Vitamin D3 Krka 30 000 IU jednom tjedno.

- Održavanje liječenja  
Mjesečno doziranje koristi se za održavanje liječenja  
Preporučena mjesečna doza za održavanje liječenja je 60 000 IU vitamina D (1500 µg kolekalciferola). To odgovara 2 tablete lijeka Vitamin D3 Krka 30 000 IU jednom mjesečno.

### ***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 30 000 IU tablete primjenjuju prema mjesečnom rasporedu. Preporučena doza je 30 000 IU vitamina D (750 µg kolekalciferola) mjesečno. To odgovara 1 tableti lijeka Vitamin D3 Krka 30 000 IU jednom mjesečno.  
Bolesnici bi trebali primati dodatnu količinu kalcija ako je unos prehranom nedovoljan.

Također pogledajte odgovarajuće nacionalne smjernice.

Serumske koncentracije 25-hidroksikolekalciferola treba pratiti od početka liječenja i ne smiju prijeći 375 nmol/L (=150 µg/L).

### **Posebne populacije**

#### ***Starije osobe***

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

#### ***Oštećenje funkcije bubrega***

Vitamin D3 Krka 30 000 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 za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

#### ***Pedijatrijska populacija***

Vitamin D3 Krka 30 000 IU tablete nisu namijenjene za primjenu u djece mlađe od 18 godina.

#### ***Trudnoća i dojenje***

Vitamin D3 Krka 30 000 IU tablete se ne preporučuju tijekom trudnoće i dojenja.

### **Dugotrajno liječenje**

Tijekom dugotrajnog liječenja dozama većim od 1000 IU vitamina D (25 µg kolekalciferola) dnevno (koje se postižu prekoračenjem 30 000 IU vitamina D (750 µg kolekalciferola) mjesečno ili korištenjem tjednog rasporeda primjene), potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i urinu kao i bubrežnu funkciju. Dozu će možda trebati prilagoditi u skladu s razinama kalcija u serumu (vidjeti dio 4.4).

### **Način primjene**

Tabletu(e) progutajte cijelu(e) s malo vode.

Vitamin D3 Krka 30 000 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 30 000 IU. Dodatne doze vitamina D ili kalcija smiju se koristiti samo pod liječničkim nadzorom. U takvim je slučajevima potrebno 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 30 000 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 30 000 IU tablete ne smiju uzimati bolesnici skloni stvaranju bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij.

Preporučuje se oprez ako se Vitamin D3 Krka 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 30 000 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 dozama većim od 1000 IU vitamina D (25 µg kolekalciferola) dnevno, koje se postižu ili prekoračenjem 30 000 IU vitamina D (750 µg kolekalciferola) mjesečno ili korištenjem tjednog rasporeda primjene, potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i urinu kao i bubrežnu funkciju. Ovo je posebice važno u starijih bolesnika i bolesnika liječenih 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 30 000 IU tablete ne preporučuju se djeci i adolescentima mlađima 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, može smanjiti crijevnu apsorpciju vitamina D.

Tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija bubrežima 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 30 000 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 aluminija i stoga povećati razine aluminija 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 supralvularnu aortnu stenozu i retinopatiju u djeteta.

Ne preporučuje se liječenje trudnica visokim dozama vitamina D, uključujući Vitamin D3 Krka 30 000 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.

Ne preporučuje se liječenje dojilja visokim dozama vitamina D, uključujući Vitamin D3 Krka 30 000 IU tablete. Treba koristiti formulacije niske doze.

#### 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 imunološkog sustava*

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti

##### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Nepoznato: hiperkalcemija, hiperkalciurija

##### *Poremećaji probavnog sustava*

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

##### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Nepoznato: 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 spregra 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 i 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 D<sub>3</sub>) 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> je održavanje homeostaze kalcija i fosfora u cirkulaciji, zajedno s paratiroidnim hormonom (PTH) i kalcitoninom. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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/mjesečne 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 vitamin D-vezujući protein, 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 aktivan 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 25(OH)D<sub>3</sub> u serumu 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 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri (OPA/Al/PVC//Al folija): 2, 4, 6, 8 i 12 tableta, 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-851694206

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

21.03.2024./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-