

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Docile 10000 i.e./ml peroralne kapljice, raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml raztopine (40 kapljic) vsebuje 0,25 mg vitamina D<sub>3</sub>, kar ustreza 10000 i.e.  
Ena kapljica vsebuje 0,00625 mg holekalciferola (vitamina D<sub>3</sub>), kar ustreza 250 i.e.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralne kapljice, raztopina  
Bistra in brezbarvna do zeleno-rumena oljna raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Docile je indicirano za preprečevanje in zdravljenje pomanjkanja vitamina D<sub>3</sub>.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje zdravljenja mora lečeči zdravnik določiti pri vsakem bolniku posebej na osnovi obsega potrebnega dodajanja vitamina D<sub>3</sub>. Odmerek je treba prilagoditi glede na želeno raven 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) v serumu, resnost bolezni in odziv bolnika na zdravljenje.

Priporočeno odmerjanje:

#### *Odrasli*

*Preprečevanje:* 2–4 kapljice na dan (500–1000 i.e./dan).

*Zdravljenje:* 4–16 kapljic (1000 i.e.–4000 i.e.) na dan, do 12 tednov. Nato se lahko uporabijo nižji vzdrževalni odmerki.

#### *Pediatrična populacija*

##### *Dojenčki*

*Preprečevanje:* 1–2 kapljici na dan (250–500 i.e./dan). Za nedonošenčke je priporočeni odmerek 4 kapljice (1000 i.e./dan) do dopolnjene gestacijske starosti 40 tednov. Nato je treba razmisliti o nižjih odmerkih.

*Zdravljenje:* Do 4 kapljice (1000 i.e./dan). Dnevni odmerek za dojenčke, stare manj kot 1 leto, ne sme preseči 1000 i.e. na dan. Nato se lahko uporabijo nižji vzdrževalni odmerki.

##### *Otroci in mladostniki (stari manj kot 18 let)*

*Preprečevanje:* 2–4 kapljice na dan (500–1000 i.e./dan).

*Zdravljenje:* 4–8 kapljic (1000–2000 i.e.) na dan, do 12 tednov. Nato se lahko uporabijo nižji vzdrževalni odmerki.

### *Nosečnost in dojenje*

*Preprečevanje:* 2–4 kapljice na dan (500–1000 i.e./dan).

*Zdravljenje:* Do 8 kapljic na dan (2000 i.e./dan).

Pri določanju optimalnega odmerka za preprečevanje in zdravljenje je treba upoštevati nacionalno priporočilo o odmerku vitamina D<sub>3</sub> v nosečnosti. Upoštevati je treba stanje 25(OH)D pri bolnici in dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.6).

### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro delovanja ledvic bo odmerek morda treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic uporaba zdravila Docile 10000 i.e. peroralne kapljice ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro delovanja jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter bo odmerek morda treba povečati. Takšen odmerek je treba določiti pri vsakem bolniku posebej na osnovi ravni 25(OH)D pri bolniku in kliničnega statusa bolezni jeter.

V nekaterih okoliščinah obstaja večje tveganje za pomanjkanje vitamina D<sub>3</sub>, zato bo morda potrebna uporaba večjih odmerkov:

- osebe z omejeno in/ali neučinkovito izpostavljenostjo soncu zaradi zaščitnih oblačil ali dosledne uporabe krem za sončenje,
- osebe temnejše polti,
- neobičajen prehranski režim (pomanjkanje kalcija, pomanjkanje laktoze),
- nosečnost in dojenje,
- osebe s prekomerno telesno maso (glejte poglavje 5.2),
- osebe, vključene v institucionalno varstvo, ali osebe, ki se zdravijo v bolnišnici,
- sočasna uporaba nekaterih zdravil (npr. antikonvulzivov, glukokortikoidov) (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z malabsorpcijo, vključno z vnetno črevesno boleznijo.

### Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnikom je treba svetovati naj zdravilo Docile, če je mogoče, jemljejo skupaj z obrokom (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Docile ima okus po olivnem olju. Zdravilo Docile se lahko kaplja neposredno v usta ali pa se ga tik pred uporabo, za lažji vnos, zmeša z žlico ali majhno količino hladne ali mlačne hrane. Bolnik mora zagotoviti, da bo vzel celoten odmerek.

Za otroke se lahko zdravilo Docile zmeša z majhno količino otroške hrane, jogurta, mleka, sira ali drugimi mlečnimi izdelki. Starše je treba opozoriti naj zdravila Docile ne mešajo v steklenico z mlekom ali posodo z mehko hrano, ker otrok mogoče ne bo zaužil celotnega obroka (morda ne bo prejel celotnega odmerka). Starši morajo poskrbeti, da otrok zaužije celoten odmerek. Otrokom, ki se nič več ne dojijo, naj se predpisan odmerek da z obrokom.

### NAVODILA ZA UPORABO PRIPOMOČKA

- Steklenico odprite na način, da hkrati pritisnite in zavrtite plastični pokrovček;

- Odvijte plastično ohišje, ki ovija stekleni del kapalke;
- Stekleni del kapalke vstavite v steklenico, da zajamete vsebino. Odmerite predpisano število kapljic;
- Izvlecite stekleni del kapalke, da ponovno privijete plastični pokrovček in steklenico zaprete;
- Previdno privijte plastično ohišje na kapalko, da zaščitite stekleni del kapalke;
- Oboje (steklenico in zaščiteno kapalko) vstavite nazaj v originalno kartonasto škatlo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hiperkalcemija, hiperkalciurija.
- Ledvični kamni (nefrolitiaz, nefrokalcinoza) pri bolnikih s trenutno kronično hiperkalcemijo (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara ledvic (glejte poglavje 4.2).
- Hipervitaminoza D.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju, je treba upoštevati skupni odmerek vitamina D<sub>3</sub>. Tako je pri odmerjanju treba upoštevati odmerek, ki ga bolnik morebiti že prejema z drugimi zdravili, ki vsebujejo vitamin D<sub>3</sub>, upoštevati pa je treba tudi uživanje živil, obogatenih z vitaminom D<sub>3</sub>, uživanje mleka, obogatenega z vitaminom D<sub>3</sub>, ter izpostavljenost bolnika soncu.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z visokimi odmerki vitamina D<sub>3</sub>, je treba nadzirati raven 25-hidroksiholekalciferola v serumu in zdravljenje prekiniti, ko le-ta doseže raven > 100 ng/ml (250 nmol/l).

Zaradi spremenjene presnove vitamina D<sub>3</sub> je pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic treba vitamin D<sub>3</sub> uporabljati previdno in nadzirati vpliv na ravni kalcija in fosfatov. Upoštevati je treba tveganje za kalcifikacijo mehkih tkiv. Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic se vitamin D<sub>3</sub> v obliki holekalciferola ne presnavlja normalno, zato je treba uporabiti druge oblike vitamina D<sub>3</sub>.

Pri bolnikih s hiperfosfatemijo je treba vitamin D<sub>3</sub> zaradi tveganja za kalcifikacijo tkiv uporabljati previdno. Nadzirati je treba raven fosfatov.

Dojenčki in majhni otroci so lahko bolj občutljivi na odmerek vitamina D<sub>3</sub> kot starejši otroci in odrasli. Visoki odmerki lahko povzročijo hiperkalcemijo in hiperlipidemijo. Dnevni odmerek za dojenčke ne sme preseči 1000 i.e.

Pri bolnikih, ki se zaradi bolezni srca in ožilja zdravijo s srčnimi glikozidi ali diuretiki, je potrebna previdnost. Nadzirati je treba kalcemijo in kalciurijo (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih s sarkoidozo je treba zdravilo Docile uporabljati previdno zaradi možnega povečanja presnove vitamina D<sub>3</sub> v njegovo aktivno obliko. Pri teh bolnikih je treba nadzirati ravni kalcija v serumu in urinu.

Za vzročno zvezo med dodajanjem vitamina D<sub>3</sub> in nastankom ledvičnih kamnov ni jasnega dokaza, vendar pa je tveganje verjetno, še posebej v primeru sočasnega nadomeščanja kalcija. Potrebo po dodatnem dodajanju kalcija je treba ovrednotiti pri vsakem bolniku posebej. Dodatke kalcija je treba uporabljati pod

strogim zdravniškim nadzorom. Pri bolnikih z ledvičnimi kamni je uporaba vitamina D<sub>3</sub> kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo digitalis in druge kardiotonične glikozide, se lahko pri uporabi vitamina D<sub>3</sub> poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov digitalisa (aritmija). Potreben je dosleden zdravniški nadzor, po potrebi pa je treba nadzirati tudi koncentracijo kalcija v serumu in bolnika elektrokardiografsko spremljati.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s tiazidnimi diuretiki, ki zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom, je priporočljivo spremljanje koncentracije kalcija v serumu.

Pri sočasni uporabi antikonvulzivov (kot je fenitoin) ali barbituratov (in morda tudi drugih zdravil, ki inducirajo jetrne encime) se zaradi presnovne inaktivacije lahko zmanjša učinek vitamina D<sub>3</sub>.

Pri sočasni uporabi glukokortikoidov se lahko zmanjša učinek vitamina D<sub>3</sub>.

Pri sočasnem zdravljenju z ionskimi izmenjevalnimi smolami, kot so holestiramin, holestipol in orlistat, ali odvajali, kot je parafinsko olje, se lahko zmanjša absorpcija vitamina D<sub>3</sub> v prebavilih.

Citotoksično zdravilo aktinomycin in antimikotiki iz skupine derivatov imidazola vplivajo na aktivnost vitamina D<sub>3</sub> tako, da zavirajo pretvorbo 25-hidroksivitamina D<sub>3</sub> v 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>, za kar je odgovoren ledvični encim 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilaza.

Študije na živalih so pokazale možno povečanje delovanja varfarina, če se ga uporablja skupaj s kalciferolom. Čeprav pri uporabi holekalciferola ni podobnih dokazov, je pri sočasni uporabi obeh zdravil potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi aluminijevega hidroksida in vitamina D<sub>3</sub> se lahko zvišajo ravni aluminija v serumu.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Če je potrebno, se vitamin D<sub>3</sub> lahko uporablja med nosečnostjo, saj je pomanjkanje vitamina D<sub>3</sub> škodljivo za mater in otroka.

Podatkov o uporabi holekalciferola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Priporočeni dnevni vnos za nosečnice je 500–1000 i.e., vendar bo pri ženskah s pomanjkanjem vitamina D<sub>3</sub> morda potreben večji odmerek, to je do 2000 i.e./dan. Potrebe po vitaminu D<sub>3</sub> med nosečnostjo se lahko razlikujejo glede na resnost bolezni in odziv na zdravljenje.

##### Dojenje

Če je potrebno, se vitamin D<sub>3</sub> lahko uporablja med dojenjem. Ta dodatek pa ne more nadomestiti dajanja vitamina D<sub>3</sub> novorojenčku.

Vitamin D<sub>3</sub> in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. To je treba upoštevati pri dajanju vitamina D<sub>3</sub> novorojenčku.

Preveliko odmerjanje pri dojenčkih, ki bi bilo posledica dojenja, ni bilo opaženo, vendar pa mora zdravnik pri predpisovanju dodatnega vitamina D<sub>3</sub> dojenemu otroku upoštevati tudi odmerek dodatnega vitamina D<sub>3</sub>, ki ga prejema mati.

### Plodnost

Za normalne endogene ravni vitamina D<sub>3</sub> se ne pričakuje, da bi imele kakršne koli škodljive vplive na plodnost.

Glede na izsledke študij na živalih hipervitaminoza D<sub>3</sub> moti endokrinološko homeostazo, kar posledično lahko začasno vpliva na reproduktivni sistem žensk.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Docile nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je navedena kot:

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostna reakcija	redki
Presnovne in prehranske motnje	oslabelost, anoreksija, žeja	redki
Psihiatrične motnje	somnolenca, zmedenost	redki
Bolezni živčevja	glavobol	neznana
Bolezni prebavil	zaprtje, flatulenca, bolečina v trebuhu, siljenje na bruhanje, driska	redki
	bruhanje, kovinski priokus, suha usta, vnetje trebušne slinavke	neznana
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje	redki
Bolezni sečil	nefrokalcinoza, poliurija, polidipsija, odpoved ledvic, nikturija	neznana
Srčnožilne bolezni	hipertenzija, aritmija, poškodba srca in ožilja	neznana

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Preiskave	hiperkalciurija, hiperkalcemija	občasni
	proteinurija, hiperfosfatemija	neznana

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi:

Preveliko odmerjanje vitamina D<sub>3</sub> se kaže kot hiperkalcemija in hiperkalciurija. Zgodnji simptomi hiperkalcemije lahko vključujejo oslabelost, utrujenost, somnolenco, glavobol, anoreksijo, suha usta, kovinski priokus, siljenje na bruhanje, bruhanje, krče v trebuhu, zaprtje, drisko, vrtoglavico, tinitus, ataksijo, izpuščaj, hipotonijo (pri dojenčkih), bolečino v mišicah, bolečino v kosteh in razdražljivost. Pri kroničnem prevelikem odmerjanju lahko zaradi hiperkalcemije pride do kalcifikacije žil in organov. Zdravljenje z zdravilom Docile je treba prekiniti, če kalcemija preseže 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) ali če kalciurija preseže 300 mg/24 ur pri odraslih ali 4–6 mg/kg/dan pri otrocih.

#### Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja

Zdravljenje zastrupitve z vitaminom D<sub>3</sub> vključuje prekinitev uporabe tako zdravil kot prehranskih dopolnil s kalcijem, vzdrževanje diete z nizko vsebnostjo kalcija, dajanje peroralnih ali i.v. tekočin, po potrebi pa tudi kortikosteroidov ali drugih zdravil, zlasti kalciuretičnih diuretikov (npr. furosemid in etakrinska kislina), za znižanje koncentracije kalcija v serumu. Pri hemodializi ali peritonealni dializi lahko dobimo dializat brez kalcija. Če je do zaužitja prišlo pred kratkim, se nadaljnjo absorpcijo lahko prepreči z izpiranjem želodca ali izzvanim bruhanjem. Če je zdravilo že prešlo skozi želodec, se lahko z dajanjem mineralnega olja pospeši izločanje z blatom.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: vitamin D in analogi, holekalciferol; oznaka ATC: A11CC05

Vitamin D<sub>3</sub> v svoji biološko aktivni obliki spodbuja absorpcijo kalcija v črevesu, vključitev kalcija v osteoid in sproščanje kalcija iz kostnega tkiva. V tankem črevesu spodbuja hiter in zapozneli prevzem kalcija. Spodbuja tudi pasivni in aktivni transport fosfatov. V ledvicah s spodbujanjem tubulne resorpcije zavira izločanje kalcija in fosfatov. Biološko aktivna oblika vitamina D<sub>3</sub> neposredno zavira tvorbo

paratiroidnega hormona (PTH) v obščitnici. Izločanje PTH pa dodatno zavira tudi povečan privzem kalcija v tankem črevesu pod vplivom biološko aktivnega vitamina D<sub>3</sub>.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika vitamina D<sub>3</sub> je dobro znana.

### Absorpcija

Vitamin D<sub>3</sub> se v prisotnosti žolča dobro absorbira iz prebavil, zato lahko njegovo jemanje skupaj z večjim dnevnim obrokom olajša absorpcijo vitamina D<sub>3</sub>.

### Porazdelitev in biotransformacija

Po absorpciji vitamin D<sub>3</sub> preide v kri s specifičnimi  $\alpha$ -globulini. Vitamin D<sub>3</sub> se porazdeli v jetra, kjer se hidroksilira do oblike 25-hidroksiholekalciferol, nato pa se v ledvicah še dodatno hidroksilira, pri čemer nastane aktivni presnovek 1,25-dihidroksiholekalciferol (kalcitriol).

V manjših količinah se porazdeli v maščobno in mišično tkivo ter v teh tkivih shrani kot vitamin D<sub>3</sub> za kasnejše sproščanje v obtok.

### Izločanje

Presnovki krožijo v krvi vezani na specifičen  $\alpha$ -globin. Vitamin D<sub>3</sub> in njegovi presnovki se v glavnem izločajo preko žolča z blatom, le v manjši količini pa tudi z urinom.

### Značilnosti pri posebnih skupinah oseb in bolnikov

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic je presnova vitamina D<sub>3</sub> okvarjena, kar posledično pomeni njegovo izgubo (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Poročali so, da je bila absorpcija vitamina D<sub>3</sub> pri bolnikih z blago boleznijo jeter enako učinkovita kot pri kontrolni skupini zdravih oseb, pri bolnikih s hudo boleznijo jeter pa je bila količina absorbiranega holekalciferola zanemarljiva (glejte poglavje 4.2).

Pri osebah s prekomerno telesno maso je razpoložljivost vitamina D<sub>3</sub> zaradi velikega obsega maščobnega tkiva manjša (glejte poglavje 4.2).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije, izvedene pri različnih živalskih vrstah, so pokazale, da se toksični učinki pri živalih pojavijo pri odmerkih, ki so veliko višji od odmerkov, potrebnih za terapevtsko uporabo pri človeku.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so najpogosteje poročali o povečani kalcimetriji, zmanjšani fosfaturiji in proteinuriji.

Pri uporabi visokih odmerkov so poročali o hiperkalcemiji. V stanju dolgotrajne hiperkalcemije so se histološke spremembe (kalcifikacija) pogosteje pojavile v ledvicah, srcu, aorti, modih, timusu in črevesni sluznici.

Dokazano je bilo, da je holekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) v visokih odmerkih pri živalih teratogen.

V odmerkih, enakovrednih tistim, ki jih uporabljamo v terapevtske namene, holekalciferol nima teratogenega delovanja.

Holekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) nima mutagenega ali kancerogenega delovanja.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

olivno olje, rafinirano

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Zdravilo se lahko po prvem odprtju steklenice uporablja še največ 6 mesecev.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklenica iz natronskega stekla tipa III, jantarne barve, ki vsebuje 10 ml raztopine (kar ustreza 400 kapljicam), z za otroke varno polipropilensko zaporko, s podlogo iz polietilena nizke gostote. Priložena kapalka je sestavljena iz steklenega dela, iz brezbarvnega stekla tipa III, in polipropilenskim pokrovčkom. Eno pakiranje vsebuje 1 steklenico in 1 kapalko z zaščitnim ohišjem.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Swixx Biopharma Kft.

Árpád fejedelem útja 26–28

1023 Budimpešta

Madžarska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/21/02846/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6.10.2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30.8.2021