

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Plivit D<sub>3</sub> 4000 i.e./ml peroralne kapljice, raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml (20 kapljic) raztopine vsebuje 4000 i.e. holekalciferola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1,00 mg/ml metilparahidroksibenzoata in

100,00 mg/ml makrogolglicerol hidrosistearata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralne kapljice, raztopina

Plivit D<sub>3</sub> 4000 i.e./ml peroralne kapljice, raztopina je bistra do rahlo motna brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Plivit D<sub>3</sub> se uporablja za:

- preprečevanje rahitisa pri otrocih,
- preprečevanje rahitisa pri nedonošenčkih,
- preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih z ugotovljenim tveganjem,
- preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih z malabsorpcijo,
- preprečevanje pomanjkanja vitamina D, ko izpostavljanje sončni svetlobi ni možno (pozimi) in kot dodatek k prehrani pri nosečnicah in doječih materah s povečanimi potrebami,
- preprečevanje osteoporoze pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nosečnice in doječe matere: 2 kapljici (400 i.e.) dnevno.

Za preprečevanje osteoporoze: 2–5 kapljic (400 i.e.–1.000 i.e.) dnevno.

Pediatrična populacija

Otroci do 1. leta starosti: 2-5 kapljic (400 i.e.–1000 i.e.) dnevno, v skladu s priporočilom zdravnika.

Otroci, starejši od enega leta: 2 kapljici (400 i.e.) dnevno.

Odmerki, večji od 1000 i.e. dnevno, se pri otrocih, nosečnicah in doječih materah ne priporočajo.

Ena kapljica vsebuje približno 200 i.e. holekalciferola.

Način uporabe

Kapljice je potrebno vzeti s čajno žličko soka ali mleka.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hiperkalcemijo.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dojenčki so lahko preobčutljivi za vitamin D<sub>3</sub>, zato jim ga je potrebno odmerjati z veliko mero previdnosti.

Zaradi večje možnosti pojava hiperkalcemije ga je potrebno zelo previdno odmerjati tudi bolnikom z okvaro ledvic ali kamni v urinarnem traktu ter bolnikom z boleznimi srca in žilja. Pri teh bolnikih je potrebno spremljanje ravni kalcija v serumu.

Možna smrtna zapleta hiperkalcemije sta srčna aritmija in ledvična odpoved.

Številni neželeni učinki hiperkalcemije lahko povzročijo žejo, dehidracijo, poliurijo, nikturijo in bolečine v trebuhu.

Previdnost je potrebna tudi pri dolgotrajno imobiliziranih bolnikih.

Vnosu prevelike količine holkalciferola v organizem se je možno izogniti z upoštevanjem skupnega dnevnega vnosa vitamina D iz vseh virov (drugi vitaminski pripravki, mleko z dodanim vitaminom D, ribje olje, ribe in jajca, ki so naravni viri vitamina D).

Zdravilo vsebuje metilhidroksiparabenzoat, ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele). Zdravilo vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

##### Pediatrična populacija

Pri dolgotrajnem zdravljenju z dnevnim odmerkom več kot 1000 i.e. vitamina D, je potrebno spremljati vrednosti kalcija v serumu.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) **natrija** na 0,25 ml (oziroma na 5 kapljic), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

Možnost hiperkalcemije se poveča ob hkratnem jemanju zdravila Plivit D<sub>3</sub> s pripravki, ki vsebujejo veliko kalcija, ali tiazidnimi diuretiki.

Ob hkratni uporabi tiazidnih diuretikov je potrebno redno spremljanje ravni kalcija v serumu.

Ob hkratnem jemanju zdravila Plivit D<sub>3</sub> in antacidov, ki vsebujejo magnezij, je možna hipermagneziemija.

Holestiramin, holestipol in neomicin zmanjšajo absorpcijo vitamina D<sub>3</sub> iz prebavil.

Daljša uporaba neomicina lahko značilno zmanjša absorpcijo povečanega izločanja vitamina D. Pri dolgotrajnem zdravljenju se priporoča spremljanje ravni kalcija v serumu.

Antiepileptiki (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin in primidon), ki inducirajo mikrosomalne encime jeter, zmanjšajo plazemske koncentracije vitamina D<sub>3</sub>. Posledično je potrebno ob prekinitvi zdravljenja s temi zdravili zmanjšati odmerek vitamina D<sub>3</sub>.

Pri bolnikih, ki prejemajo digoksin in vitamin D<sub>3</sub>, je potrebna previdnost, saj lahko hiperkalcemija (ki je lahko posledica uporabe vitamina D<sub>3</sub>) povzroči srčne aritmije. Pri bolnikih je potrebno spremljati elektrokardiogram (EKG) in ravni kalcija v serumu.

Kortikosteroidi nasprotujejo učinkom analogov vitamina D.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Plivit D<sub>3</sub> je zaradi povečane potrebe po vitaminu D indicirano med nosečnostjo, vendar pa se priporočenih odmerkov ne sme preseči.

##### Dojenje

Zdravilo Plivit D<sub>3</sub> je zaradi povečane potrebe po vitaminu D indicirano med dojenjem, vendar pa se priporočenih odmerkov ne sme preseči.

Vitamin D<sub>3</sub> prehaja v materino mleko. To je potrebno upoštevati pri morebitnem dajanju pripravkov z vitaminom D otroku.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Plivit D<sub>3</sub> nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Priporočeni odmerki zdravila Plivit D<sub>3</sub> običajno nimajo neželenih učinkov.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru:

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$

##### *Presnovne in prehranske motnje*

Občasni: hiperkalcemija (hipervitaminoza) se lahko pojavi le ob prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9) ali nenadzorovani in dolgotrajni uporabi

##### *Bolezni imunskega sistema*

Redki: preobčutljivostne reakcije

##### 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

Odmerek, ki je potreben za pojav toksičnih učinkov, je odvisen od posameznikove občutljivosti. Znaki prevelikega odmerjanja se pri odraslih pojavijo po nekajtedenskem ali nekajmesečnem prejemanju od 20.000 i.e. do 60.000 i.e. ali več holekalciferola dnevno, pri otrocih pa po nekajmesečnem prejemanju od 2.000 do 4.000 i.e. holekalciferola dnevno ali po enkratnem zaužitju velike količine holekalciferola. Posledica dolgotrajnega prevelikega odmerjanja holekalciferola je hiperkalcemija. Znaki so zaprtje, navzea in bruhanje (zlasti pri otrocih), driska, suha usta, žeja, neješčnost, utrujenost, zaspanost, glavobol, razdražljivost, srbečica, bolečine v kosteh in sklepih, pogostejše uriniranje. Hiperkalcemija lahko povzroči generalizirano kalcifikacijo krvnih žil, ledvic in drugih mehkih tkiv s posledično hipertenzijo ter okvaro srca ali ledvic. Pri otrocih lahko povzroči zastoj v rasti.

Potrebno je prenehati jemati pripravke z vitaminom D<sub>3</sub>. Priporoča se prehrana z malo kalcija in uživanje velikih količin tekočine. Če se pojavi hiperkalcemična kriza, je potrebno bolniku aplicirati izotonično raztopino natrijevega klorida 3 do 6 l/24 ur in po potrebi furosemid ter 15 mg/kg/h natrijevega edetata. Ob morebitnem pojavu srčne aritmije se bolniku aplicira majhne odmerke kalija in nadzoruje delovanje srca.

Ti ukrepi običajno zadostujejo, vendar pa so lahko zaloge vitamina D v maščevju precejšnje, zato lahko zastrupitev z vitaminom D vztraja še več tednov po prenehanju jemanja vitamina D. Taki bolniki se odzovejo na zdravljenje z glukokortikoidi. Ob hudi hiperkalcemiji je morda potrebno intenzivno zdravljenje.

Ob akutnem prevelikem odmerjanju je potrebno čimprej po zaužitju razmisliti o izpiranju želodca, pod

pogojem da je bilo zdravilo zaužito pred 6 do 8 urami. Če se med zdravljenjem pojavi hiperkalcemija, je potrebno aplikacijo vitamina D ustaviti, dokler se plazemske ravni kalcija ne povrnejo na normalno raven. Dieta z malo kalcija pospeši ta proces. Zdravljenje se nato nadaljuje z manjšimi odmerki ali enakimi odmerki z večjim časovnim intervalom med njimi.

Huda hiperkalcemija se lahko zdravi z zagotavljanjem ustrezne hidracije, indukcijo diureze, če je to praktično, in uporabo splošnih podpornih ukrepov. Kalcitonin ali intravensko aplicirani difosfonati lahko okrepijo znižanje serumske koncentracije kalcija v primerih zvečane resorpcije kosti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, se lahko uporabijo dialize raztopine z majhno koncentracijo kalcija.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC05.  
Peroralne kapljice Plivit D<sub>3</sub> so vodna raztopina vitamina D<sub>3</sub> (holekalciferola). Vitamin D<sub>3</sub> je potreben za absorpcijo in izkoriščanje kalcija in fosforja v organizmu ter za vgrajevanje kalcija v kosti. Pospešuje absorpcijo kalcija in fosfata iz prebavil in reabsorpcijo fosforja v ledvicah. Skupaj s parathormonom in kalcitoninom uravnava raven kalcija in fosfatov v serumu. V primeru, ko je vnos kalcija s hrano nezadosten, vitamin D mobilizira kalcij iz kosti. Zmanjšana koncentracija kalcija v serumu zveča izločanje parathormona in izplavljanje kalcija iz kosti. Pri otrocih to povzroči rahitis pri odraslih pa osteomalacijo.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Holekalciferol je običajno prisoten v koži v obliki provitamina kot 7-dehidroholesterol. S fotokemično aktivacijo se pretvori v holekalciferol in prenese v jetra.

#### Absorpcija

Vitamin D<sub>3</sub> se iz proksimalnega ali distalnega dela tankega črevesa dobro absorbira. Največje plazemske koncentracije doseže 2 do 6 ur po peroralni aplikaciji.

#### Porazdelitev

V serumu se veže na specifičen vitamin D-vezavni protein in prenese v jetra, kjer se najprej hidrosilira v 25-hidroksiholekalciferol, nato pa se v celicah ledvične skorje pretvori v 1,25-dihidroholekalciferol, ki je hormon, končni produkt sinteze.  
Naravne zaloge vitamina D<sub>3</sub> so v jetrih, maščobnem tkivu, mišicah in koži, od koder se počasi sprošča.

#### Biotransformacija

Vitamin D<sub>3</sub> se presnovi v dveh stopnjah - najprej v jetrih in nato v ledvicah.

#### Izločanje

Skupaj s presnovki se v glavnem izloči z blatom, le malo se ga izloči z urinom.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### *Akutna toksičnost*

LD<sub>50</sub> vrednosti holekalciferola po peroralni aplikaciji so 42 mg/kg pri podganah, 42,5 mg/kg pri miših in 80 mg/kg pri psih.

#### *Kronična toksičnost*

Toksičnost vitamina D, hipervitaminoza D, je dobro poznana pri ljudeh in živalih. Akutna in kronična aplikacija velikih odmerkov holekalciferola lahko vodi v hipervitaminozo D, ki se kaže kot hiperkalcemija. Splošna posledica hipervitaminoze D je kalcifikacija mehkih tkiv (najbolj so prizadete ledvice in arterije).

### *Genotoksičnost in kancerogenost*

Raziskave (Amesov test) z vitaminom D<sub>3</sub> niso pokazale znakov mutagenosti, vendar pa so veliki odmerki holekalciferola inducirali proliferativne lezije adrenalne sredice pri podganah (feokromocitomi, hiperplastični noduli in fokalne proliferativne lezije).

### *Vpliv na sposobnost razmnoževanja*

Prekomerno odmerjanje vitamina D je bilo pri živalih povezano s fetalnimi abnormalnostmi.

Aplikacija vitamina D<sub>3</sub> novo poleženim podganam je povzročila spremembo spolnega vedenja v odrasli dobi. Vitamin D<sub>3</sub> je pri odmerku 2,5 mg popolnoma zavrl ejakulacijo pri samcih, ne da bi vplival na njihov spolni nagon. Odmerek 250 mg vitamina D<sub>3</sub> je zavrl tako nagon kot tudi ejakulacijo. Spolno dejavnost samic sta zavrla oba odmerka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

butilhidroksitoluen (E321)  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
makrogolglicerol hidroksistearat  
makrogol 400  
propilenglikol (E1520)  
brezvodna citronska kislina (E330) – za uravnavanje pH  
brezvodni natrijev hidrogenfosfat (E339) – za uravnavanje pH  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).  
Shranjujete v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Škatla z rjavo steklenico (steklo hidrolitske odpornosti tipa II) in zaporko (PP – polipropilen) s kapalko, z 10 ml raztopine.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Pot k sejmišču 35  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/01266/001

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

Datum prve odobritve: 22.10.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 03.12.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 11. 2021