

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Defevix 266 mikrogramov mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 266 mikrogramov kalcifediolijevega monohidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena mehka kapsula vsebuje 5 mg etanola, 22 mg sorbitola (E420) in 1 mg sončno rumenega FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Mehka želatinska kapsula oranžne barve in ovalne oblike, velikosti 15 x 9 mm, ki vsebuje bistro, nizkoviskozno tekočino brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomanjkanja vitamina D (npr. koncentracija 25(OH)D (25-hidroksiholekalciferola) <25 nmol/l) pri odraslih.

Preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri odraslih z ugotovljenimi dejavniki tveganja, na primer pri bolnikih s sindromom malabsorpcije, kronično ledvično boleznijo-mineralno in kostno boleznijo (KLB-MKB) ali drugimi ugotovljenimi dejavniki tveganja.

Dodatek specifičnemu zdravljenju osteoporoze pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina D ali tveganjem za pomanjkanje vitamina D.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje pomanjkanja vitamina D in preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri bolnikih z ugotovljenim tveganjem: ena kapsula enkrat na mesec.

Kot dodatek specifičnemu zdravljenju osteoporoze: ena kapsula enkrat na mesec.

Nekateri bolniki lahko, po analitičnem preverjanju obsega pomanjkanja, potrebujejo večje odmerke. V takšnih primerih največji uporabljeni odmerek ne sme presegati ene kapsule na teden. Ko se koncentracija

25(OH)D v plazmi stabilizira v želenem območju, je treba zdravljenje prekiniti ali pogostost dajanja zdravila zmanjšati.

Zdravila Defevix se ne sme uporabljati vsak dan.

Odmerek, pogostost in trajanje zdravljenja določi zdravnik; pri tem mora upoštevati koncentracijo 25(OH)D v plazmi, vrsto bolnika in njegovo stanje ter druge sočasne bolezni, na primer debelost, sindrom malabsorpcije ali zdravljenje s kortikosteroidi. Zdravilo Defevix je priporočljivo, kadar je zaželena časovno porazdeljena uporaba.

Koncentracijo 25(OH)D je treba kontrolirati po uvedbi zdravljenja, po navadi po 3 do 4 mesecih.

Jakost tega zdravila včasih izražajo v mednarodnih enotah (i.e.). Te enote niso medsebojno zamenljive z enotami, ki se uporabljajo za izražanje jakosti pripravkov holekalciferola (vitamina D) (glejte poglavje 4.4)

Bolniki z okvaro ledvic

Jemanje zdravila Defevix pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo morajo spremljati redne kontrole kalcija in fosforja v serumu ter preprečevanje hiperkalcemije (glejte poglavje 4.4).

Starejša populacija

Na splošno niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi odraslimi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Defevix pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hiperkalcemija (kalcij v serumu > 2,6 mmol/l) ali hiperkalciurija.
- Litiaza s kalcijem.
- Hipervitaminoza D.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkalcemija in hiperfosfatemija:

Za ustrezen klinični odziv na peroralno uporabo kalcifediolijskega monohidrata je potreben tudi ustrezen prehranski vnos kalcija. Zato je treba za spremljanje terapevtskih učinkov poleg 25(OH)D kontrolirati še naslednje vrednosti: serumski kalcij, fosfor in alkalno fosfatazo ter kalcij in fosfor v urinu v 24 urah. Pred začetkom hiperkalcemije se po navadi pojavi znižanje alkalne fosfataze v serumu. Ko se vrednosti stabilizirajo in bolnik prejema vzdrževalno zdravljenje, je treba redno izvajati zgoraj omenjene kontrole, zlasti kontrole koncentracije 25(OH)D in kalcija v serumu.

Okvara ledvic:

Zdravilo je treba uporabljati previdno. Uporabo tega zdravila pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo morajo spremljati redne kontrole kalcija in fosforja v serumu ter preprečevanje hiperkalcemije. Pretvorba v

kalcitriol poteka v ledvicah, zato se lahko v primeru hude okvare ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) farmakološki učinki zelo zmanjšajo.

Srčno popuščanje:

Potrebna je posebna previdnost. Bolnikom je treba stalno kontrolirati kalcij v serumu, še zlasti bolnikom, ki prejemajo digitalis, kajti razvije se lahko hiperkalcemija in pojavijo se lahko aritmije. Na začetku zdravljenja so priporočljive kontrole dvakrat na teden.

Hipoparatiroidizem:

Parathormon aktivira 1-alfa-hidroksilazo. Zato se lahko v primeru insuficience obščitničnih žlez aktivnost kalcifediola zmanjša.

Ledvični kamni:

Kontrolirati je treba koncentracijo kalcija v krvi, saj vitamin D poveča absorpcijo kalcija in lahko poslabša stanje. Pri teh bolnikih se lahko dodatke vitamina D uporablja le, če koristi odtehtajo tveganja.

Dolgotrajna imobilizacija:

Pri bolnikih z dolgotrajno imobilizacijo bo morda potrebno zmanjšanje odmerka, da se prepreči hiperkalcemija.

Sarkoidoza, tuberkuloza ali druge granulomatozne bolezni:

Zdravilo je treba dajati previdno; te bolezni namreč povečajo občutljivost za učinek vitamina D in tudi povečajo tveganje za neželene učinke med uporabo odmerkov, manjših od priporočenega odmerka. Pri teh bolnikih je treba kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Laboratorijske preiskave:

Moteč vpliv na laboratorijske preiskave: kalcifediol lahko moti določanje holesterola (po Zlatkis-Zakovi metodi) in tako povzroči lažno zvišano koncentracijo holesterola v serumu.

Opozorila o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 5 mg alkohola (etanola) v eni mehki kapsuli. Količina v eni kapsuli zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje 22 mg sorbitola v eni mehki kapsuli.

To zdravilo vsebuje sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Za določanje odmerka kalcifediola se ne sme uporabljati mednarodnih enot (i.e.), ker lahko zaradi tega pride do prevelikega odmerjanja. Namesto tega je treba upoštevati priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- **Fenitoin, fenobarbital, primidon** in drugi induktorji encimov: induktorji encimov lahko zmanjšajo koncentracijo kalcifediola v plazmi in zavrejo njegove učinke, ker inducirajo presnovo v jetrih. Zaradi tega je med uporabo kalcifediola skupaj z antiepileptičnimi zdravili, ki so induktorji CYP3A4, na splošno priporočljivo spremljati koncentracijo 25(OH)D v plazmi, da bi razmislili o dodajanju.
- **Srčni glikozidi:** kalcifediol lahko povzroči hiperkalcemijo, ki lahko poveča inotropne učinke digoksina in njegovo toksičnost ter povzroči aritmije.

- Zdravila, ki zmanjšajo absorpcijo kalcifediola, na primer **holestiramin, holestipol ali orlistat**; posledica so lahko zmanjšani učinki. Priporočljivo je, da je presledek med odmerki teh zdravil in dodatki vitamina D vsaj 2 uri.
- **Parafin in mineralno olje**: ker je kalcifediol topen v maščobah, se zdravilo lahko raztopi v parafinu in absorpcija v črevesu se lahko zmanjša. Priporočljiva je uporaba druge vrste odvajal ali vsaj presledek med odmerki.
- **Tiazidni diuretiki**: sočasna uporaba tiazidnega diuretika (hidroklorotiazida) z dodatki vitamina D pri bolnikih s hipoparatiroidizmom lahko povzroči hiperkalcemijo, ki je lahko prehodna, lahko pa je zaradi nje potrebna prekinitve zdravljenja z analogom vitamina D.
- Nekateri antibiotiki, na primer **penicilin, neomicin in kloramfenikol** lahko povečajo absorpcijo kalcija.
- **Snovi, ki vežejo fosfate, na primer magnezijeve soli**: ker vitamin D vpliva na prenos fosfata v črevesu, ledvicah in kosteh, se lahko pojavi hipermagnezija. Odmerjanje zdravil, ki se vežejo na fosfat, je treba prilagoditi glede na koncentracijo fosfata v serumu.
- **Verapamil**: nekatere študije kažejo možno zaviranje antianginoznega delovanja zaradi antagonizma njihovega delovanja.
- **Vitamin D**: sočasni uporabi katerega koli analoga vitamina D se je treba izogibati, kajti pojavijo se lahko aditivni učinki in hiperkalcemija.
- **Dodatki kalcija**: izogibati se je treba nenadzorovanemu uživanju dodatnih pripravkov, ki vsebujejo kalcij.
- **Kortikosteroidi**: ti nasprotujejo učinkov analogov vitamina D, kot je kalcifediol.

Medsebojno delovanje s hrano in pijačo

Upoštevati je treba prehranska dopolnila, ki jim je dodan vitamin D, kajti pojavijo se lahko aditivni učinki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nadzorovanih študij s kalcifediolom pri nosečnicah niso izvedli.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Kalcifediol se izloča v materino mleko.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zaužitje velikih odmerkov kalcifediola pri materi lahko povzroči visoko koncentracijo kalcifediola v materinem mleku in s tem hiperkalcemijo pri dojenčku.

Tega zdravila se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu kalcifediolijskega monohidrata na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kalcifediolijski monohidrat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), 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).

Neželeni učinki v zvezi z vitaminom D so povezani z zvišano koncentracijo kalcija v primeru prekomernega uživanja vitamina D, tj. v primeru prevelikega odmerjanja ali dolgotrajnega zdravljenja. Odmerki analogov vitamina D, potrebni za hipervitaminozo, se od človeka do človeka zelo razlikujejo. Na začetku ali pozneje se lahko pojavijo neželeni učinki zaradi zvišane koncentracije kalcija (glejte poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje).

Imunski sistem

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaksija, angioedem, dispneja, izpuščaj, lokaliziran edem/lokalizirana otekline in eritem).

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hiperkalcemija in hiperkalciurija.

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

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Uporaba vitamina D v velikih odmerkih ali dolgo časa lahko povzroči hiperkalcemijo, hiperkalciurijo, hiperfosfatemijo in odpoved ledvic. Kot zgodnji simptomi prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo šibkost, utrujenost, zaspanost, glavobol, anoreksija, suha usta, kovinski okus, navzea, bruhanje, krči v trebuhu, poliurija, polidipsija, nikturija, zaprtje ali driska, omotica, tinitus, ataksija, izpuščaj, hipotonija (zlasti pri otrocih), bolečin v mišicah ali kosteh ter razdražljivost.

Med poznejšimi simptomi hiperkalcemije so: izcedek iz nosu, srbenje, zmanjšan libido, nefrokalcinoza, odpoved ledvic, osteoporoza pri odraslih, zaostanek v rasti pri otrocih, zmanjšanje telesne mase, anemija, konjunktivitis s kalcifikacijo, fotofobija, pankreatitis, zvišan sečninski dušik v krvi, albuminurija, hiperholesterolemija, zvišane transaminaze (SGOT in SGPT), hipertermija, generalizirana kalcifikacija žil, konvulzije, kalcifikacija mehkega tkiva. Redko se pri bolnikih lahko pojavijo hipertenzija ali psihotični simptomi; serumska alkalna fosfataza se zniža; neravnovesje elektrolitov lahko skupaj z zmerno acidozo povzroči aritmije.

V najresnejših primerih, ko kalcij v serumu preseže 3 mmol/l, lahko pride do sinkope, metabolične acidoze in kome. Simptomi prevelikega odmerjanja so sicer po navadi reverzibilni, a preveliko odmerjanje lahko povzroči odpoved ledvic ali srčno popuščanje.

Sprejeto je, da je koncentracija 25(OH)holekalciferola v serumu nad 375 nmol/l lahko povezana z večjo pojavnostjo neželenih učinkov.

Za takšno vrsto prevelikega odmerjanja so značilni zvišanje kalcija, fosfata, albumina in sečninskega dušika v krvi ter zvišanje holesterola in transaminaz v krvi.

Zdravljenje:

Zdravljenje prevelikega odmerjanja s kalcifediolijskim monohidratom obsega:

1. Prenehanje zdravljenja (s kalcifediolijskim monohidratom) in tudi prenehanje uporabe katerega koli dodatka kalcija, ki ga bolnik morda jemlje.
2. Dieta z malo kalcija. Za povečanje izločanja kalcija je priporočljivo dajanje velike količine tekočine, tako peroralno kot parenteralno. Če je treba, uporabite steroide in sprožite forsirano diurezo z diuretiki zanke, kot je furosemid.
3. Če je do zaužitja prišlo v zadnjih 2 urah, sta priporočljiva izpraznitev želodca in izzvano bruhanje. Če je vitamin D že prešel skozi želodec, je mogoče dati odvajalo (parafin ali mineralno olje). Če se je vitamin D že absorbiral, je mogoče izvesti hemodializo ali peritonealno dializo z dializno raztopino brez kalcija.

Hiperkalcemija, nastala zaradi dolgotrajnega dajanja kalcifediolijskega monohidrata, traja še približno 4 tedne po prenehanju zdravljenja. Znaki in simptomi hiperkalcemije so po navadi reverzibilni. Vendar pa lahko kalcifikacija zaradi dolgotrajne hiperkalcemije povzroči resno ledvično ali srčno insuficienco in smrt.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC06

Mehanizem delovanja

Vitamin D ima dve glavni obliki: D₂ (ergokalciferol) in D₃ (holekalciferol). Vitamin D₃ nastaja v koži med izpostavljenostjo sončni svetlobi (ultravijoličnemu sevanju) in ga zaužijemo s hrano. Za aktivacijo vitamina D₃ je potreben dvostopenjski presnovni proces. Prva stopnja poteka v mikrosomski frakciji jeter, kjer se vitamin D hidroksilira na položaju 25 (25-hidroksiholekalciferol ali kalcifediol). Druga stopnja poteka v ledvicah; v tej stopnji zaradi delovanja encima 25-hidroksiholekalciferol-1-hidroksilaze nastane 1,25-dihidroksiholekalciferol ali kalcitriol. Pretvorbo v 1,25-dihidroksiholekalciferol uravnava njegova lastna koncentracija, parathormon (PTH) ter koncentracija kalcija in fosfata v serumu. Obstajajo še drugi presnovki, katerih delovanje ni znano. 1,25-dihidroksiholekalciferol se prenaša iz ledvic v ciljna tkiva (črevo, kosti ter morda ledvice in obščitnične žleze) z vezavo na specifične plazemske beljakovine.

Farmakodinamični učinki

Vitamin D poveča absorpcijo kalcija in fosforja v črevesu ter izboljšuje normalno nastajanje in mineralizacijo kosti ter deluje na treh ravneh:

Črevo: vitamin D poveča absorpcijo kalcija in fosforja v tankem črevesu. Kostni: kalcitriol z zvišanjem koncentracije kalcija in fosfata pospešuje tvorbo kosti ter spodbuja delovanje osteoblastov.

Ledvice: kalcitriol poveča reabsorpcijo kalcija v tubulih.

Obščitnične žleze: vitamin D zavira izločanje parathormona.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost 266-mikrogramskih mehkih kapsul kalcifediolijskega monohidrata so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji pri ženskah po menopavzi s koncentracijo 25(OH)D v serumu < 50 nmol/l. Randomizirali so 303 preiskovanke in 298 jih je ustrezalo populaciji z namenom zdravljenja. Bolnice so zdravili ali s kalcifediolijskim monohidratom v odmerku 266 mikrogramov/mesec (N = 200) ali s holekalciferolom (N = 98) v odmerku 625 mikrogramov/mesec (25.000 i.e.). V skupini s kalcifediolom je 98 bolnic zdravljenje prejelo 4 mesece, preostale (N = 102) in pa bolnice v skupini s holekalciferolom pa so zdravljenje prejemale 12 mesecev.

Po enem 1 mesecu je 13,5 % bolnic, ki so prejemale kalcifediolijski monohidrat, doseglo koncentracijo 25(OH)D več kot 30 ng/ml (75 nmol/l), po 4 mesecih pa se je ta delež povečal na 35 %. Največja koncentracija 25(OH)D je bila s kalcifediolijskim monohidratom dosežena po 4 mesecih zdravljenja; to kaže, da ni učinka kopičenja.

Spodnja preglednica prikazuje povečanje koncentracije 25(OH)D od izhodišča v ng/ml kot povprečne vrednosti (standardni odklon).

	kalcifediol 266 mikrogramov	holekalciferol 625 mikrogramov
izhodišče	12,8 (3,9)	13,2 (3,7)
<i>Zvišanja v primerjavi z izhodiščem:</i>		
1. mesec	9,7 (6,7)	5,1 (3,5)
4. mesec	14,9 (8,1)	9,9 (5,7)
12. mesec	11,4 (7,4)	9,2 (6,1)

*Rezultati so prikazani kot povprečje (standardni odklon).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kalcifediolijski monohidrat se v črevesu dobro absorbira. Na ta način se ga absorbira približno 75 do 80 %. Po peroralni uporabi kalcifediola je največja koncentracija 25(OH)holekalciferola v serumu dosežena po približno 4 urah.

Biotransformacija

Nastajanje kalcitriola iz kalcifediola katalizira encim 1-alfa-hidroksilaza, CYP27B1, ki se nahaja v ledvicah in v vseh tkivih, odzivnih na vitamin D. CYP24A1, ki se nahaja v teh tkivih, katabolizira kalcifediol in kalcitriol v neaktivne presnovke.

Porazdelitev

Kalcifediol kroži v krvi vezan na specifičen α -globulin (DBP). Dolgotrajno se shranjuje v maščobnem tkivu in mišicah. Shranjevanje v maščobnem tkivu je manj pomembno kot pri vitaminu D zaradi manjše topnosti v maščobah.

Izločanje

Razpolovni čas kalcifediolijskega monohidrata je približno 18 do 21 dni, izloča pa se predvsem z žolcem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, bistveno večjih od največje izpostavljenosti pri človeku. To kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Veliki odmerki vitamina D (od 4- do 15-krat večji od priporočenega odmerka za človeka) so se pri živalih izkazali za teratogene, a študij pri človeku je malo. Vitamin D lahko pri nosečnicah povzroči hiperkalcemijo, ki lahko privede do pojava sindrom supralvarne aortne stenoze, retinopatije in intelektualne prizadetosti pri dojenčkih in novorojenčkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol, brezvodni
nasičeni, srednjeveržni trigliceridi
želatina
glicerol
sorbitol (70-%) (E420)
titanov dioksid (E171)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v PVC/PVDC-Alu pretisnih oмотih, ki vsebujejo po 1, 2, 3, 5 ali 10 kapsul. Pretisni omoti so pakirani v kartonski škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin

Nemčija

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

H/22/02947/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 11. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.12.2023