

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vitamin D3 Lek 800 i.e. mehke kapsule
Vitamin D3 Lek 1000 i.e. mehke kapsule
Vitamin D3 Lek 3200 i.e. mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vitamin D3 Lek 800 i.e. mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje 20 mikrogramov holekalciferola (Vitamin D3), kar je enako 800 i.e.

Vitamin D3 Lek 1000 i.e. mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje 25 mikrogramov holekalciferola (Vitamin D3), kar je enako 1000 i.e.

Vitamin D3 Lek 3200 i.e. mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje 80 mikrogramov holekalciferola (Vitamin D3), kar je enako 3200 i.e.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehke kapsule.

Zdravilo Vitamin D3 Lek 800 i.e. mehke kapsule so svetlo rumene, neprozorne, velikosti 2, ovalne mehke kapsule. Kapsule so dolžine približno 9,5 mm in širine približno 5,9 mm.

Zdravilo Vitamin D3 Lek 1000 i.e. mehke kapsule so oranžne neprozorne, velikosti 2, ovalne mehke kapsule. Kapsule so dolžine približno 9,5 mm in širine približno 6,2 mm.

Zdravilo Vitamin D3 Lek 3200 i.e. mehke kapsule so rumene neprozorne, velikosti 6, ovalne mehke kapsule. Kapsule so dolžine približno 13,6 mm in širine približno 8,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

800 i.e. in 1000 i.e. mehke kapsule

- za zdravljenje pomanjkanja vitamina D (ravni v serumu < 25 nmol/L (< 10 ng/mL)) pri odraslih in mladostnikih.
- za preprečevanje pomanjkanja vitamina D (ravni v serumu < 25 nmol/L (< 10 ng/mL)) pri odraslih s prepoznanim tveganjem za pomanjkanje vitamina D.

3200 i.e. mehke kapsule

- za zdravljenje pomanjkanja vitamina D (ravni v serumu < 25 nmol/L (< 10 ng/mL)) pri odraslih in mladostnikih.

Uporaba zdravila Vitamin D3 Lek 800 i.e., 1000 i.e. in 3200 i.e. mehke kapsule je indicirana pri mladostnikih in odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora individualno določiti lečeči zdravnik glede na obseg potrebnega dodajanja vitamina D. Odmerek je treba prilagoditi glede na želene ravni 25-hidroksikolekalciferola (25(OH)D) v serumu, resnost bolezni in bolnikov odziv na zdravljenje.

Pazljivo je treba oceniti bolnikove prehranjevalne navade in upoštevati dodatke vitamina D v nekaterih vrstah hrane.

800 i.e., 1000 i.e. in 3200 i.e. mehke kapsule

Zdravljenje pomanjkanja vitamina D (ravni v serumu < 25 nmol/L (<10 ng/mL)) pri odraslih:

800 i.e. - 4000 i.e./dan

Po prvem mesecu uporabe zdravila, je potrebno razmisliti o nižjem vzdrževalnem odmeku, odvisno od želene ravni 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) v serumu, resnosti bolezni in bolnikovega odziva na zdravljenje.

Preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri odraslih s prepoznanim tveganjem:

800 i.e. - 1000 i.e./dan

Druga možnost je, da upoštevate nacionalna priporočila za odmerjanje pri zdravljenju pomanjkanja vitamina D.

Potreben je zdravniški nadzor, saj se lahko zahtevani odmerek razlikuje glede na bolnikov odziv (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno.

Okvara ledvic

Uporaba holekalciferola je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

800 i.e., 1000 i.e. in 3200 i.e. mehke kapsule

Zdravilo Vitamin D3 Lek ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

Zdravljenje pomanjkanja vitamina D (ravni v serumu < 25 nmol/L ali 10 ng/mL) pri mladostnikih (12-18 let):

800-4000 i.e./dan. Dnevni odmerek ne sme preseči 4000 i.e./dan.

Po prvem mesecu uporabe zdravila, je potrebno razmisliti o nižjem vzdrževalnem odmerku, odvisno od želene ravni 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) v serumu, resnosti bolezni in bolnikovega odziva na zdravljenje.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Mehke kapsule je treba pogoltniti cele (neprežvečene) z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolezni/stanja povezana s hiperkalcemijo in/ali hiperkalciurijo.
- Kalcijeva nefrolitiazia, nefrokalcinoza.
- D- hipervitaminoza.
- Huda okvara ledvic.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ravni kalcija v serumu

V primeru terapevtskega zdravljenja je treba odmerek bolniku določiti individualno, z rednim preverjanjem ravni kalcija v plazmi. Med zdravljenjem je treba spremljati serumske vrednosti kalcija, izločanje kalcija z urinom in delovanje ledvic, zlasti pri starejših bolnikih, ki sočasno jemljejo srčne glikozide ali diuretike (glejte poglavje 4.5), in v primeru hiperfosfatemije ter pri bolnikih s povečanim tveganjem litiazе. V primeru hiperkalcemije ali hiperkalciurije (več kot 300 mg (7,5 mmol)/24 ur) je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3). V primeru okvarjenega delovanja ledvic je treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Med zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezno raven kalcija in zadosten vnos kalcija, po možnosti s prehrano. Sočasna uporaba velikih odmerkov zdravil, ki vsebujejo kalcij, lahko poveča tveganje za hiperkalcemijo.

Okvara ledvične funkcije

Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije je treba vitamin D uporabljati previdno ter spremljati vpliv na koncentracije kalcija in fosfatov. Upoštevati je treba tveganje za pojav kalcifikacije mehkih tkiv. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se vitamin D v obliki holekalciferola ne presnavlja normalno, zato je uporaba zdravila Vitamin D3 Lek kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pseudohipoparatiroidizem

Holekalciferol se ne sme uporabljati pri bolnikih s pseudohipoparatiroidizmom (potreba po vitaminu D je lahko zmanjšana med obdobji normalne občutljivosti za vitamin D, s tveganjem za dolgotrajno preveliko odmerjanje). V takih primerih je priporočljiva uporaba derivatov vitamina D, ki jih je lažje nadzorovati.

Sarkoidoza

Previdnost je priporočljiva pri predpisovanju vitamina D3 bolnikom s sarkoidozo zaradi možnosti povečane presnove vitamina D v njegove aktivne presnovke. Pri teh bolnikih je treba spremljati koncentracije kalcija v serumu in urinu.

Sočasna uporaba z multivitaminskimi izdelki

Pri predpisovanju drugih zdravil, ki vsebujejo vitamin D, je treba upoštevati količino vitamina D v zdravilu Vitamin D3 Lek. Izogibati se je treba sočasni uporabi multivitaminskih izdelkov in prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamin D. To se prav tako nanaša na presnovke ali analoge vitamina D.

Pediatrična populacija

800 i.e., 1000 i.e. in 3200 i.e. mehke kapsule

Zdravilo Vitamin D3 Lek ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tiazidni diuretiki

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom. Zaradi povečanega tveganja za hiperkalcemijo, je potrebno redno spremljanje koncentracije kalcija v serumu v primeru sočasne uporabe s tiazidnimi diuretiki ali izdelki z velikimi odmerki kalcija.

Digitalis in drugi srčni glikozidi

V primerih zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo digitalis in druge srčne glikozide, uporaba vitamina D lahko poveča toksični učinek digitalisa (aritmija). Potreben je strog zdravniški nadzor in če je potrebno, spremljanje EKG in kalcija.

Sistemski kortikosteroidi

Sistemski kortikosteroidi zavirajo absorpcijo kalcija. Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov se lahko odraža z vplivom na vitamin D.

Ionsko izmenjevalne smole, odvajala in orlistat

Sočasno zdravljenje z ionsko izmenjevalnimi smolami (npr. holestiramin) ali odvajali (kot je parafinsko olje) lahko zmanjšajo absorpcijo vitamina D v črevesju. Orlistat lahko potencialno zmanjša absorpcijo vitamina D, ker je topen v maščobi. Vitamin D se ne sme jemati 2 uri pred ali po uporabi orlistata ali katerega koli analoga vitamina D.

Magnezij

Izdelkov, ki vsebujejo magnezij (kot so antacidi), se ne sme jemati med zdravljenjem z vitaminom D zaradi tveganja za hipermagneziemijo.

Antikonvulzivi in barbiturati

Antikonvulzivi, kot sta fenitoin in barbiturati (npr. primidon) lahko zmanjšajo terapevtski učinek vitamina D zaradi aktivacije mikrosomalnega encimskega sistema.

Zdravila, ki vsebujejo fosfor

Zdravila, ki vsebujejo velike odmerke fosforja, in se uporabljajo sočasno z vitaminom D lahko povečajo tveganje za hiperfosfatemijo.

Aktinomicin in imidazolske antimikotične učinkovine

Citotoksična učinkovina aktinomicin in imidazolske antimikotične učinkovine vplivajo na aktivnost vitamina D z zaviranjem pretvorbe 25-hidroksivitamina D v 1,25-dihidroksivitamin D z ledvičnim encimom 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilazo.

Ketokonazol

Ketokonazol lahko zavira tako sintezne kot katabolne encime vitamina D. Po tedenskem dajanju 300 mg/dan do 1200 mg/dan ketokonazola so pri zdravih moških opazili znižanje serumske endogene koncentracije vitamina D. Vendar študije medsebojnega *in vivo* delovanja ketokonazola z vitaminom D niso bile raziskane.

Rifampicin

Rifampicin lahko prav tako zmanjša učinek vitamina D3 zaradi indukcije jetrnih encimov.

Izoniazid

Izoniazid lahko zmanjša učinek vitamina D3 zaradi zaviranja aktivacije presnove vitamina D.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi holekalciferola pri nosečnicah so omejeni. Pomanjkanje vitamina D je škodljivo za mater in otroka. Poskusi na živalih so pokazali, da imajo visoki odmerki vitamina D teratogene učinke (glejte poglavje 5.3).

V nosečnosti se je treba izogibati jemanju prevelikih odmerkov vitamina D, saj lahko daljša hiperkalcemija povzroči zaostanek v telesnem in duševnem razvoju, supravavularno aortno stenozo in retinopatijo pri otroku.

Pri pomanjkanju vitamina D je priporočeni odmerek odvisen od nacionalnih smernic, vendar je največji priporočeni odmerek vitamina D3 med nosečnostjo 4.000 i.e./dan. Zdravljenje z večjimi odmerki zdravila Vitamin D3 Lek med nosečnostjo ni priporočljivo.

Dojenje

Vitamin D3 in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Pri pomanjkanju vitamina D se lahko med dojenjem uporabljajo priporočeni odmerki zdravila Vitamin D3 Lek. To je treba upoštevati, če dojenček prejema dodatke vitamina D.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu holekalciferola na plodnost. Vendar pa ni pričakovati, da bi normalne endogene ravni vitamina D imele škodljive učinke na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vitamin D3 Lek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti, ki je opredeljena, kot sledi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

Občasni ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Zelo redki ($<1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki so posledica prevelikega odmerjanja.

Bolezni imunskega sistema:

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):
Preobčutljivostne reakcije kot je angioedem ali laringealni edem.

Presnovne in prehranske motnje:

Občasni: hiperkalcemija in hiperkalciurija.

Bolezni prebavil:

Neznana pogostnost: zaprtje, napenjanje, slabost, bolečina v trebuhu, driska.

Bolezni kože in podkožja:

Redki: pruritus, izpuščaj in urtikarija.

Odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja se pojavljajo resne in trdovratne hiperkalcemije z akutnimi (motnje srčnega ritma, slabost, bruhanje, psihiatrični simptomi, izguba zavesti) in kroničnimi epizodami (povečano uriniranje, povečana žeja, izguba apetita, izguba telesne mase, ledvični kamni, kalcifikacija ledvic, kalcifikacija v tkivih zunaj kosti).

Zelo redko so opisali smrtni izid (glejte 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi" in 4.9 "Preveliko odmerjanje").

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 prevelikega odmerjanja

Preveliko odmerjanje zdravila lahko povzroči hipervitaminozo, hiperkalcemijo in hiperfosfatemijo. Akutno ali kronično preveliko odmerjanje vitamina D lahko povzroči hiperkalcemijo. Simptomi hiperkalcemije so utrujenost, glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, mišična šibkost, psihiatrični simptomi (npr. evforija, omamljenost in motena zavest), slabost, bruhanje, pomanjkanje apetita, izguba telesne mase, žeja, poliurija, nastajanje ledvičnih kamnov, nefrokalcinoza, zunajkostna kalcifikacija in odpoved ledvic, spremembe v EKG, aritmije in pankreatitis. Kronično preveliko odmerjanje lahko povzroči kalcifikacijo žil in organov kot posledico hiperkalcemije. Hiperkalcemija v ekstremnih primerih lahko vodi v komo ali celo smrt.

Terapevtski ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Specifičnega antidota ni. Prvi korak je prekinitev vnosa vitamina D; normalizacija hiperkalcemije zaradi zastrupitve z vitaminom D traja nekaj tednov.

Istočasno je treba prekiniti uporabo tiazidnih diuretikov, litija, vitaminov D in A kot tudi srčnih glikozidov. Odvisno od stopnje hiperkalcemije in stanja bolnika npr. v primeru oligoanurije bo morda potrebna hemodializa (dializati brez kalcija).

Zdravljenje je razvrščeno glede na stopnjo hiperkalcemije in je usmerjeno na simptome. Rehidracija in zdravljenje z diuretiki, npr. furosemid za zagotovitev ustrezne diureze. Pri hiperkalcemiji se lahko dajejo bisfosfonati ali kalcitonin in kortikosteroidi.

Spremljati je treba raven elektrolitov v serumu, delovanje ledvic in diurezo. V hujših primerih bo morda potrebno spremljanje EKG in centralnega venskega tlaka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vitamin D in analogi, holekalciferol, oznaka ATC: A11CC05

Holekalciferol (vitamin D3) nastaja v koži po izpostavljanju žarkom UVB in se pretvori v svojo biološko aktivno obliko 1,25-dihidroksiholekalciferol, v dveh stopnjah hidroksilacije. Prva poteka v jetrih (pozicija 25) in nato v ledvičnem tkivu (pozicija 1). Poleg paratiroidnega hormona in kalcitonina, ima 1,25-dihidroksiholekalciferol pomemben vpliv na uravnavanje presnove kalcija in fosfata. Pri pomanjkanju vitamina D okostje ne kalcificira (kar povzroči rahitis) ali pride do dekalifikacije kosti (kar povzroči osteomalacijo).

Glede na nastanek, fiziološko regulacijo in mehanizem delovanja je treba vitamin D3 obravnavati kot predhodnika steroidnega hormona. Poleg fiziološkega nastajanja v koži lahko holekalciferol dobimo s hrano ali v obliki zdravila. Ker se v slednjem primeru sinteza vitamina D v koži ne zavre, lahko pride do prevelikega odmerjanja in zastrupitve.

Epidemiološke multinacionalne raziskave so pokazale, da je od 52 % (Holick et al., 2005) do 64 % (Lips et al., 2006) žensk po menopavzi, ki so jemale zdravila za osteoporozo, imele suboptimalne ravni 25(OH)D – pod 75 nmol/L (30 ng/ml). Izkazalo se je, da je optimalna zapolnitev vitamina D potrebna za čim večji odziv na snovi, ki delujejo proti resorpciji v smislu sprememb BMD in učinkovitosti proti zlomom (Adami et al., 2009).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vitamin D se zlahka absorbira v tankem črevesu. Vnos hrane potencialno poveča absorpcijo vitamina D.

Porazdelitev in biotransformacija

Holekalciferol in njegovi presnovki krožijo v krvi vezani na specifični globulin. Holekalciferol se v jetrih s hidroksilacijo pretvori v 25-hidroksiholekalciferol. Nato se v ledvicah pretvori v 1,25-dihidroksiholekalciferol. 1,25-dihidroksiholekalciferol je aktivni presnovek, odgovoren za povečanje absorpcije kalcija. Vitamin D, ki se ne presnavlja, se shranjuje v maščobnem in mišičnem tkivu.

Po enkratnem peroralnem odmerku holekalciferola so največje serumske koncentracije primarne oblike shranjevanja dosežene po približno 7 dneh. 25(OH)D3 se nato počasi izloča z navideznim razpolovnim časom v serumu približno 50 dni.

Izločanje

Holekalciferol in njegovi presnovki se izločajo predvsem v žolč in blato. Majhen delež holekalciferola se izloči z urinom.

Posebne skupine

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo so opisali okvaro presnove in izločanja vitamina D.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov so opazili le pri izpostavljenosti velikim odmerkom. Pri zelo velikih odmerkih so v študijah na živalih opazili teratogenost. Normalne endogene ravni holekalciferola nimajo potenciala mutagenega delovanja (negativen v Amesovem testu). Preizkusi rakotvornosti niso bili izvedeni. Poleg tega, kar je navedeno v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih pomembnih informacij za oceno varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Polnilo kapsule

butilhidroksitoluen (BHT) (E321)
tekoči srednjeveržni trigliceridi

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
glicerol 99,5 % (E422)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
prečiščena voda

dodatno pri zdravilu Vitamin D3 Lek 1000 i.e. mehke kapsule:
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni PVC/PVdC-Alu pretisni omot

Zdravilo Vitamin D3 Lek 800 i.e. mehke kapsule je na voljo v pakiranju z 90 mehкими kapsulami.

Zdravilo Vitamin D3 Lek 1000 i.e. mehke kapsule je na voljo v pakiranju s 30 ali 60 mehкими kapsulami.

Zdravilo Vitamin D3 Lek 3200 i.e. mehke kapsule je na voljo v pakiranju s 30 mehкими kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/23/02984/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.3.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.8.2022