

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

## 1. IME ZDRAVILA

Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 7000 i.e. (175 mikrogramov) holekalciferola (vitamina D<sub>3</sub>).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 13,48 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele ali skoraj bele, ovalne, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako 3 na eni strani tablete.

Velikost tablete: približno 11 mm x 6 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje pomanjkanja vitamina D in neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D (angl. *vitamin D insufficiency*) pri odraslih s prepoznanim visokim tveganjem.
- Zdravljenje pomanjkanja vitamina D pri odraslih.
- Kot dodatek k specifičnemu zdravljenju osteoporoze pri odraslih s pomanjkanjem vitamina D ali prepoznanim visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D.

Če v ustreznih nacionalnih smernicah ni drugače določeno, je pomanjkanje vitamina D definirano kot serumska koncentracija 25(OH)D < 20 ng/ml (50 nmol/l), pri koncentraciji 25(OH)D ≥ 20 ng/ml (50 nmol/l) in < 30 ng/ml (75 nmol/l) pa gre za neoptimalno preskrbljenost z vitaminom D.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Tedenski odmerek 7000 i.e. vitamina D (175 µg holekalciferola) ustreza dnevnemu odmerku 1000 i.e. (25 µg holekalciferola).

***Preprečevanje pomanjkanja vitamina D in neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih s prepoznanim visokim tveganjem***

Za to indikacijo se zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete odmerja tedensko.

Priporočen tedenski odmerek za odrasle je 7000 i.e. do 14 000 i.e. vitamina D (175–350 µg holekalciferola). To ustreza 1 tableti do 2 tabletama zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete enkrat tedensko. Odmerek določi zdravnik za vsakega bolnika posebej glede na obseg potrebnega dodajanja vitamina D.

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

### **Zdravljenje pomanjkanja vitamina D pri odraslih**

Odmerek je treba določiti na podlagi resnosti bolezni, želene koncentracije 25-hidroksivitamina D in odziva posameznega bolnika na zdravljenje.

- Začetno zdravljenje (6 do 12 tednov)  
Priporočen dnevni odmerek za začetno zdravljenje je 7000 i.e. vitamina D (175 µg holekalciferola), kar ustreza 1 tableti zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete na dan.  
  
Možno je tudi tedensko odmerjanje.  
Priporočen odmerek je 49 000 i.e. vitamina D (1225 µg holekalciferola), kar ustreza 7 tabletam zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete enkrat tedensko.  
Razmisliti je treba o ustreznosti takega odmerjanja glede na dejavnike pri posameznih bolnikih.
- Vzdrževalno zdravljenje  
Za vzdrževalno zdravljenje se zdravilo odmerja tedensko.  
Priporočen tedenski odmerek za vzdrževalno zdravljenje je 14 000 i.e. vitamina D (350 µg holekalciferola). To ustreza 2 tabletama zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete enkrat tedensko.

### **Kot dodatek k specifičnemu zdravljenju osteoporoze pri odraslih s pomanjkanjem vitamina D ali prepoznanim visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D**

Za to indikacijo se zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete odmerja tedensko.  
Priporočen odmerek je 7000 i.e. vitamina D (175 µg holekalciferola) na teden. To ustreza 1 tableti zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete enkrat na teden.  
Pri nezadostnem vnosu kalcija s hrano morajo bolniki prejemati dodatke kalcija.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Pri starejših ni treba prilagajati odmerka, upoštevati pa je treba delovanje ledvic.

##### *Okvara ledvic*

Zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Uporaba je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Okvara jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

##### *Nosečnost*

Zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete ni priporočljivo med nosečnostjo.

##### *Dojenje*

Odmerek je treba določiti glede na potrebe posamezne bolnice (glejte poglavje 4.6).

#### Dolgotrajno zdravljenje

Med dolgotrajnim zdravljenjem z odmerki, večjimi od 1000 i.e. vitamina D (25 µg holekalciferola) dnevno ali 7000 i.e. (175 µg holekalciferola) tedensko, je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu ter delovanje ledvic. Odmerek bo morda treba prilagoditi glede na koncentracijo kalcija

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Tableto(e) je treba pogoltniti z nekaj vode.

Zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete se lahko jemlje ne glede na hrano.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hiperkalcemija in/ali hiperkalciurija.

Huda okvara ledvic (glejte poglavje 4.4).

Hipervitaminoza D.

Nefrolitiaz/nefrokalcinoza (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kadar se bolniku predpiše druga zdravila, ki vsebujejo vitamin D, je treba upoštevati odmerek vitamina D v zdravilu Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete. Dodatni odmerki vitamina D ali kalcija se lahko uporabljajo samo pod zdravniškim nadzorom. V takih primerih je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Priporočeni odmerki se ne smejo preseči, ker lahko pride do hipervitaminoze.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se holekalciferol ne presnavlja normalno, zato je lahko potrebna druga oblika vitamina D.

Pri uporabi zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočljivo spremljanje koncentracije kalcija in fosfatov. Upoštevati je treba tveganje za pojav kalcifikacije mehkih tkiv.

Zdravila Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete ne smejo jemati bolniki, ki so nagnjeni k nastajanju ledvičnih kamnov, ki vsebujejo kalcij.

Zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete je treba uporabljati previdno pri:

- bolnikov z okvarjenim izločanjem kalcija in fosfatov preko ledvic,
- bolnikov, ki se sočasno zdravijo s tiazidnimi diuretiki (glejte poglavje 4.5),
- nepokretnih bolnikov.

Pri teh bolnikih obstaja povečano tveganje za pojav hiperkalcemije, zato je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s sarkoidozo zaradi možnosti povečane biotransformacije vitamina D v njegove aktivne presnovke. Priporočljivo je spremljanje koncentracije kalcija v serumu in urinu.

Zdravilo Holekalciferol Krka 7000 i.e. tablete se ne sme uporabljati pri bolnikih s psevdohipoparatiroidizmom, saj se lahko potreba po vitaminu D zmanjša med obdobji normalne občutljivosti za vitamin D. V takih primerih je priporočljiva uporaba derivatov vitamina D, ki jih je lažje nadzorovati.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z odmerki, večjimi od 1000 i.e. vitamina D (25 µg holekalciferola) dnevno ali 7000 i.e. (175 µg holekalciferola) tedensko, je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu ter delovanje ledvic. To je še posebej pomembno pri starejših bolnikih in bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi ali diuretiki (glejte poglavje 4.5). Če se pojavi hiperkalcemija, znaki

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

zmanjšane delovanja ledvic ali hiperkalciurija (7,5 mmol (300 mg) kalcija/24 ur), je treba zmanjšati odmere ali prekiniti zdravljenje.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Holecalciferol Krka 7000 i.e. tablete ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let.

#### *Saharoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

Sočasno zdravljenje s fenitoinom ali barbiturati lahko zaradi induciranja jetrnih encimov zmanjša serumsko koncentracijo 25-hidroksivitamina D in poveča njegovo biotransformacijo v neaktivne presnovke. Terapevtski učinek vitamina D se lahko zmanjša.

Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi lahko zmanjša učinek vitamina D zaradi povečane presnove.

Rifampicin in izoniazid lahko povečata presnovo vitamina D in tako zmanjšata njegov učinek.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na absorpcijo maščob, npr. orlistata ali ionsko izmenjevalnih smol, kot jeolestiramin, ali odvajal, kot je mineralno olje, se lahko absorpcija vitamina D v črevesju zmanjša.

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija preko ledvic in povzročijo hiperkalcemijo. Med dolgotrajnim sočasnim zdravljenjem je treba spremljati koncentracijo kalcija v serumu in urinu.

Zdravljenje z vitaminom D lahko poveča terapevtski in toksični učinek digitalisa in drugih srčnih glikozidov zaradi povečane serumske koncentracije kalcija (tveganje za pojav srčne aritmije). Spremljati je treba parametre EKG ter koncentracijo kalcija v serumu in urinu. Lahko je potrebno tudi spremljanje plazemske koncentracije digoksina in digitoksina.

Sočasna uporaba zdravila Holecalciferol Krka 7000 i.e. tablete in presnovkov ali analogov vitamina D (npr. kalcitriola) je priporočljiva samo v izjemnih primerih. Spremljati je treba koncentracijo kalcija v serumu.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo velike odmerke kalcija, lahko poveča tveganje za pojav hiperkalcemije. Zdravila, ki vsebujejo velike odmerke fosfatov, lahko povečajo tveganje za pojav hipokalcemije in hiperfosfatemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalcija in fosfatov v serumu.

Vitamin D lahko poveča absorpcijo aluminija v črevesju in tako poveča njegovo serumsko koncentracijo. Izogibati se je treba dolgotrajni ali čezmerni uporabi antacidov, ki vsebujejo aluminij.

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

#### Nosečnost

Podatki o uporabi holecalciferola pri nosečnicah so omejeni. Vitamin D se lahko uporablja med nosečnostjo samo v primeru pomanjkanja vitamina D. Odmerek in trajanje zdravljenja je treba določiti

|                 |            |              |
|-----------------|------------|--------------|
| PI_Text085870_1 | - Updated: | Page 5 of 10 |
|-----------------|------------|--------------|

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

glede na potrebe posamezne bolnice.

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

Zdravljenje nosečnic z velikimi odmerki vitamina D, vključno z zdravilom Holecalciferol Krka 7000 i.e. tablete, ni priporočljivo. Uporabiti je treba formulacije z nizkim odmerkom.

#### Dojenje

Vitamin D in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. To je treba upoštevati, če dojenček prejema dodatke vitamina D.

Pri otrocih doječih mater, ki so jemale dodatke vitamina D, niso opazili znakov prevelikega odmerjanja vitamina D.

Zdravilo Holecalciferol Krka 7000 i.e. tablete se lahko predpiše doječim materam, če je nujno potrebno. Odmerek je treba določiti glede na potrebe posamezne bolnice in njen odziv na zdravljenje.

#### Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opazili učinkov uporabe holecalciferola na plodnost. Razmerje med možnimi koristmi in tveganjem za človeka ni znano.

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

Zdravilo Holecalciferol Krka 7000 i.e. tablete nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

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

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- pogosti ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- občasni ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ )
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ )
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost neželenih učinkov ni znana, ker niso bile opravljene večje klinične študije, ki bi omogočile oceno pogostnosti. Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Neznana pogostnost: hiperkalcemija, hiperkalciurija.

#### *Bolezni prebavil*

Neznana pogostnost: zaprtje, flatulenca, navzea, bolečine v trebuhu, driska.

#### *Bolezni kože in podkožja*

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije, kot so pruritus, izpuščaj ali urtikarija.

#### 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:

|                 |            |              |
|-----------------|------------|--------------|
| PI_Text085870_1 | - Updated: | Page 6 of 10 |
|-----------------|------------|--------------|

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

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

Preveliko odmerjanje vitamina D lahko povzroči hiperkalcemijo, vendar so za to potrebni veliki odmerki. Če zaužiti odmerek presega potrebe telesa, se serumska koncentracija aktivnega presnovka ne poveča, saj negativna povratna zanka omeji presnovno aktivacijo pri vnosu, večjem od potreb telesa.

##### Simptomi

Veliki odmerki vitamina D lahko povzročijo hiperkalcemijo v razponu od asimptomatskega povečanja serumske koncentracije kalcija do smrtno nevarnega sindroma hiperkalcemije. Simptomi zastrupitve niso specifični in lahko vključujejo utrujenost, šibkost mišic, anoreksijo, navzejo, bruhanje, zaprtje, drisko, poliurijo, nokturijo, potenje, glavobol, žejo, somnolenco in vrtoglavico. Tipične biokemične ugotovitve vključujejo hiperkalcemijo, hiperkalciurijo in povečano koncentracijo 25-hidroksivitamina D. V hudih primerih lahko pride do aritmije, posledici ekstremne hiperkalcemije pa sta lahko tudi koma ali smrt. Posledice trajne hiperkalcemije so nefrolitiaz, nefrokalcinoza, zmanjšano delovanje ledvic in kalcifikacija mehkih tkiv. Toleranca za vitamin D se med posamezniki precej razlikuje. Dojenčki in otroci so bolj dovzetni za njegove toksične učinke.

Bolnike, ki se dolgo časa zdravijo z velikimi odmerki, je priporočljivo poučiti o simptomih morebitnega prevelikega odmerjanja.

##### Zdravljenje

Specifičnega antidota ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti vnos vitamina D iz vseh virov. Priporočljiva je rehidracija bolnika in prehrana z nizko vsebnostjo kalcija in fosforja. Glede na resnost hiperkalcemije je treba razmisliti o zdravljenju z glukokortikoidi, diuretiki zanke, kalcitoninom ali bisfosfonati. Peroralni ali intravenski bisfosfonati so se izkazali za učinkovite pri zdravljenju prevelikega odmerjanja vitamina D.

Po prevelikem odmerjanju vitamina D lahko hiperkalcemija vztraja dalj časa. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za ponovitev zastrupitve.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamini, vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC05.

Čeprav se smatra, da je holecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) vitamin, je glede na njegov nastanek, fiziološko uravnavanje in mehanizem delovanja predhodnik steroidnega hormona.

Holecalciferol nastaja v koži iz 7-dehidrohlosterola po izpostavljanju žarkom UVB in se pretvori v svojo biološko aktivno obliko (1,25-dihidroksiholecalciferol, imenovan tudi 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ali

|                 |            |              |
|-----------------|------------|--------------|
| PI_Text085870_1 | - Updated: | Page 7 of 10 |
|-----------------|------------|--------------|

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

kalcitriol) v dveh stopnjah hidroksilacije (glejte poglavje 5.2). Lahko ga zaužijemo tudi s hrano ali v obliki zdravil.

#### *Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki*

Glavna naloga biološko aktivnega presnovka  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  je uravnavanje homeostaze kalcija in fosforja v obtoku; skupaj s paratiroidnim hormonom (PTH) in kalcitoninom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  spodbuja absorpcijo kalcija v črevesju, vgradnjo kalcija v osteoide in sproščanje kalcija iz kostnega tkiva. Spodbuja tudi aktivni in pasivni transport fosfatov, uravnava izločanje kalcija in fosfatov z uravnavanjem tubulne reabsorpcije in zavira izločanje PTH iz obščitničnih žlez.

Pomanjkanje vitamina D lahko povzroči rahitis (zaradi odsotnosti skeletne kalcifikacije) in osteomalacijo (zaradi dekalifikacije kosti). Izločanje PTH je reverzibilno inducirano. Ta sekundarni hiperparatiroidizem povzroča povečano razgrajevanje kostnine, kar lahko povzroči krhkost kosti in zlome.

Dajanje skupnega tedenskega odmerka enkrat na teden ima zaradi farmakokinetičnih parametrov vitamina D enak učinek kot dnevno odmerjanje (glejte poglavje 5.2), vendar večina izkušenj iz randomiziranih kontroliranih študij temelji na uporabi dnevnih odmerkov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Holekalciferol se absorbira v tankem črevesu. Študije so pokazale, da se absorbira približno 80 % zaužitega odmerka. Zaradi liposolubilnih značilnosti vitamina je absorpcija učinkovitejša v prisotnosti žolčnih soli.

### Porazdelitev

Transport vitamina D iz kože poteka s pomočjo specifične beljakovine v plazmi, ki se imenuje vezavni protein za vitamin D, medtem ko vitamin D iz prehrane prenašajo ciklomikroni. Po zaužitju ali sintezi v koži vitamin D v nekaj urah pride do jeter, kjer se pretvori, ali do mest, kjer se shranjuje kot vitamin D ali v obliki presnovkov. Za daljše obdobje se shranjuje v maščobnem tkivu, jetrih in mišicah.

### Biotransformacija

Holekalciferol se aktivira v dveh stopnjah hidroksilacije. Med prvo stopnjo, hidroksilacijo ogljikovega atoma na mestu 25, ki poteka v jetrih, nastane najpomembnejša oblika vitamina D v obtoku, 25-hidroksiholekalciferol. Ta presnovek pri fizioloških koncentracijah ni biološko aktiven. Naslednja stopnja poteka v ledvicah, kjer nastane biološko aktivna oblika  $1,25\text{-dihidroksiholekalciferol}$  s hidroksilacijo na mestu 1. Normalna plazemska koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$ , ki kaže na zadostnost vitamina D, je nad 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l), medtem ko je plazemska koncentracija  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  okoli 0,04 ng/ml (0,1 nmol/l).

### Izločanje

Holekalciferol in njegovi presnovki se izločajo predvsem v žolč in blato, le majhne količine se izločajo z urinom. Nekateri presnovki holekalciferola se izločajo v materino mleko. Srednja biološka razpolovna doba serumskega  $25(\text{OH})\text{D}_3$  je približno 13 do 15 dni.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Prevelik vnos holekalciferola pri živalih povzroči hiperkalcemijo. Pri podganah so ponavljajoči se odmerki holekalciferola do 100 000 i.e./kg povzročili izrazito hiperkalcemijo, hiperfosfatemijo in hiperbetalipoproteinemijo, medtem ko so odmerki do 500 000 i.e./kg povzročili razvoj srčnih lezij.

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

Holecalciferol je bil teratogen pri miših, podganah in zajcih v odmerkih, znatno višjih od odmerka pri ljudeh. Pri mladičih so opazili mikrocefalijo, malformacije srca in skeletne abnormalnosti.

Holecalciferol nima potencialnega mutagenega ali karcinogenega delovanja.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol  
 premreženi natrijev karmelozat  
 mikrokristalna celuloza (vrsta 112)  
 smukec  
 brezvodni koloidni silicijev dioksid  
 magnezijev stearat (E470b)  
 natrijev askorbat  
 vseracemni- $\alpha$ -tokoferol  
 modificiran koruzni škrob  
 saharoza  
 srednjeverižni trigliceridi

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al): 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40 in 42 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

|                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1.3.1                             | Cholecalciferol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia     |

H/23/02994/001-014

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

Datum prve odobritve: 19. 4. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 3. 2025