

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Vitamin D3 Krka 1000 i.j. tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vitamin D3 Krka 1000 i.j. tablete

Jedna tableta sadrži 1000 i.j. (25 mikrograma) holekalciferola (vitamina D₃)

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:

Vitamin D3 Krka 1000 i.j. tablete

Jedna tableta sadrži 1,93 mg saharoze.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

tableta

Vitamin D3 Krka 1000 i.j. tablete

Bijele ili skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa oznakom 2 na jednoj strani tablete; promjer tablete: približno 8 mm.

Ugravirana oznaka "2" znači samo razliku između različitih jačina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Sprječavanje manjka vitamina D u djece u dobi od 6 godina i više, adolescenata i odraslih osoba s prepoznatim visokim rizikom.
- Liječenje manjka vitamina D u adolescenata i odraslih.
- Kao dodatak specifičnom liječenju osteoporoze u odraslih s manjkom vitamina D ili prepoznatim visokim rizikom od manjka vitamina D.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Sprječavanje manjka vitamina D kod djece u dobi od 6 godina ili više, adolescenata i odraslih s prepoznatim visokim rizikom

Preporučena dnevna doza je 1000 i.j. vitamina D (25 µg holekalciferola), što odgovara 1 tableti lijeka Vitamin D3 Krka 1000 i.j. na dan.

Liječenje manjka vitamina D u adolescenata i odraslih

Kod te indikacije samoliječenje nije primjereno. Liječenje se mora provoditi pod ljekarskim nadzorom. Dozu treba odrediti na temelju ozbiljnosti bolesti, željene koncentracije 25-hidroksivitamina D i odgovora pojedinog bolesnika na liječenje.

Općenito vrijede sljedeće smjernice za doziranje:

PI Text024535_1	- Updated:	Page 1 of 8
-----------------	------------	-------------

**Odobreno
ALMBIH
18.4.2022.**

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- Početno liječenje (6 do 12 sedmica)

Dobna skupina	Dnevna doza holekalciferola	Doza lijeka Vitamin D3 Krka
		Tablete od 1000 i.j.
Adolescenti	2000 i.j. vitamina D (50 µg holekalciferola)	2 tablete na dan
Odrasli	4000 i.j. vitamina D (100 µg holekalciferola)	4 tablete na dan

- Doza održavanja

Dobna skupina	Dnevna doza holekalciferola	Doza lijeka Vitamin D3 Krka
		Tablete od 1000 i.j.
Adolescenti	1000 i.j. vitamina D (25 µg holekalciferola)	1 tableta na dan
Odrasli	2000 i.j. vitamina D (50 µg holekalciferola)	2 tablete na dan

Kao dodatak specifičnom liječenju osteoporoze u odraslih s manjkom vitamina D ili prepoznatim visokim rizikom od manjka vitamina D

Preporučena dnevna doza je 1000 i.j. vitamina D (25 µg holekalciferola), što odgovara 1 tableti lijeka Vitamin D3 Krka 1000 i.j. na dan.

Kod nedovoljnog unosa kalcija hranom, bolesnici moraju primati dodatke kalcija.

Posebne populacije

Stariji

Iako kod starijih ne treba prilagođavati dozu, potrebno je imati u vidu funkciju bubrega.

Oštećena funkcija bubrega

Lijek Vitamin D3 Krka treba oprezno primjenjivati u bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom. Primjena je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Oštećena funkcija jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno.

Tokom dugotrajnog liječenja dozama većim od 1000 i.j. vitamina D (25 µg kalciferola) treba pratiti koncentraciju kalcija u serumu i urinu te funkciju bubrega. Dozu će možda trebati prilagoditi s obzirom na koncentraciju kalcija u serumu (pogledajte poglavlje 4.4).

Način primjene

Tabletu(e) treba progutati s nešto vode.

Lijek Vitamin D3 Krka se može uzimati bez obzira na hranu.

PI Text024535_1	- Updated:	Page 2 of 8
-----------------	------------	-------------

**Odobreno
ALMBIH
18.4.2022.**

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se oprez kod djece u dobi od 6 do 11 godina jer možda ne mogu progutati cijelu tabletu.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu, navedenu u poglavlju 6.1;
- hiperkalcijemija i/ili hiperkalcijurija;
- teško oštećena funkcija bubrega;
- hipervitaminoza D;
- nefrolitijaza/nefrokalciinoza.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Kada se bolesniku propišu drugi lijekovi koji sadrže vitamin D, potrebno je uzeti u obzir dozu vitamina D u lijeku Vitamin D3 Krka. Dodatne doze vitamina D ili kalcija mogu se primjenjivati samo pod ljekarskim nadzorom. U takvim slučajevima treba pratiti koncentraciju kalcija u serumu i urinu.

Preporučene doze ne smiju se premašiti jer može doći do hipervitaminoze.

Budući da se u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega holecalciferol se ne metabolizira normalno, potreban je drugi oblik vitamina D.

Kod primjene lijeka Vitamin D3 Krka u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se praćenje koncentracije kalcija i fosfata. Potrebno je imati u vidu rizik od pojave kalcifikacije mekih tkiva.

Lijek Vitamin D3 Krka ne smiju uzimati bolesnici koji su skloni stvaranju bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij.

Lijek Vitamin D3 Krka treba oprezno primjenjivati:

- u bolesnika s narušenim izlučivanjem kalcija i fosfata preko bubrega,
- u bolesnika koji se istovremeno liječe tiazidnim diureticima (pogledajte poglavlje 4.5),
- u nepokretnih bolesnika.

Budući da u tih bolesnika postoji povećani rizik od pojave hiperkalcijemije, potrebno je pratiti koncentraciju kalcija u serumu i urinu.

Oprez se preporučuje u bolesnika sa sarkoidozom radi povećane biotransformacije vitamina D u njegove aktivne metabolite. Također se preporučuje praćenje koncentracije kalcija u serumu i urinu.

Lijek Vitamin D3 Krka se ne smije primjenjivati u bolesnika sa pseudohipoparatiroidizmom jer se potreba za vitaminom D može smanjiti između razdoblja normalne osjetljivosti na vitamin D. U takvim se slučajevima preporučuje primjena derivata vitamina D koje je lakše nadzirati.

Tokom dugotrajnog liječenja dnevnim dozama većim od 1000 i.j. vitamina D (25 µg holecalciferola) treba pratiti koncentraciju kalcija u serumu i urinu te funkciju bubrega. Posebno je to važno za starije bolesnike i bolesnike koji se liječe srčanim glikozidima ili diureticima (pogledajte poglavlje 4.5). Ako se pojavi hiperkalcijemija, znakovi smanjene funkcije bubrega ili hiperkalcijurija (7,5 mmol (300 mg) kalcija/24 sata), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje.

Pedijatrijska populacija

Lijek Vitamin D3 Krka treba oprezno primjenjivati u djece u dobi od 6 do 11 godina jer možda ne mogu progutati cijelu tabletu.

Potrebno je uzeti u obzir unos vitamina D hranom koja je obogaćenom tim vitaminom.

PI Text024535_1	- Updated:	Page 3 of 8
-----------------	------------	-------------

Odobreno
ALMBIH
18.4.2022.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Saharoza

Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na fruktozu, malapsorpcijom glukoze/galaktoze ili manjkom saharoza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, što u biti znači "bez natrija".

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremeno liječenje fenitoinom ili barbituratima može zbog indukcije jetrenih enzima smanjiti serumsku koncentraciju 25-hidroksivitamina D i povećati njegovu biotransformaciju u neaktivne metabolite. Terapijski učinak vitamina D može se smanjiti.

Istovremeno liječenje glukokortikoidima može smanjiti učinak vitamina D zbog povećanog metabolizma.

Rifampicin i izoniazid mogu povećati metabolizam vitamina D i tako smanjiti njegov učinak.

Kod istovremene primjene lijekova koji utječu na apsorpciju masnoća, npr. orlistata ili ionskih izmjenjivačkih smola, kao što je holestiramin ili laksativa kao što je mineralno ulje, apsorpcija vitamina D u crijevu može se smanjiti.

Tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija preko bubrega i prouzročiti hiperkalcijemiju. Tokom dugotrajnog istovremenog liječenja potrebno je pratiti koncentraciju kalcija u serumu i urinu.

Liječenje vitaminom D može povećati terapijski i toksični učinak digitalisa i drugih srčanih glikozida zbog povećane serumske koncentracije kalcija (rizik od pojave srčane aritmije). Potrebno je pratiti parametre EKG-a te koncentraciju kalcija u serumu i urinu. Također može biti potrebno praćenje plazmatske koncentracije digoksina i digitoksina.

Istovremena primjena lijeka Vitamin D3 Krka i metabolita ili analoga vitamina D (npr. kalcitriola) preporučuje se samo u iznimnim slučajevima. Potrebno je pratiti koncentraciju kalcija u serumu.

Istovremena primjena s lijekovima koji sadrže velike doze kalcija ili fosfora može povećati rizik od pojave hiperkalcijemije. Preporučuje se redovito praćenje koncentracije kalcija u serumu.

Vitamin D može povećati apsorpciju aluminija u crijevu i tako povećati njegovu serumsku koncentraciju. Potrebno je izbjegavati dugotrajnu i prekomjernu primjenu antacida koji sadrže aluminij.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni holekalciferola u trudnica su ograničeni.

Rizici kod dnevnih doza do 600 i.j. (što odgovara 15 µg holekalciferola) za sada nisu poznati. Usprkos tomu, vitamin D se u trudnoći može primjenjivati samo u slučaju manjka vitamina D. Dnevna doza od 500 i.j. ne smije se premašiti bez lješkarskog nadzora.

U trudnoći je potrebno izbjegavati dugotrajno uzimanje prevelikih doza vitamina D jer dugotrajnija hiperkalcijemija može u djeteta posljedično izazvati zaostatak u tjelesnom i duševnom razvoju, supravulvularnu stenozu i retinopatiju.

Dojenje

Vitamin D i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko, što treba uzeti u obzir ako dojenče prima dodatke vitamina D.

U djece dojilja koje su uzimale dodatke vitamina D nisu opazili znakova prevelikog doziranja vitamina D.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja na sposobnost razmnožavanja nisu opazili učinke primjene holekalciferola na plodnost. Nije poznat odnos između mogućih koristi i rizika za čovjeka.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Lijek Vitamin D3 Krka nema uticaja ili ima zanemariv uticaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama.

4.8 Neželjene reakcije

Neželjene reakcije su navedene prema organskim sistemima i učestalosti koja je definirana kako slijedi:

- vrlo česte ($\geq 1/10$)
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetke ($< 1/10.000$)
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka)

Učestalost neželjenih reakcija nije poznata jer nisu bila provedena veća klinička ispitivanja koja bi omogućila ocjenu učestalosti. Prijavljene su sljedeće neželjene reakcije:

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznata učestalost: hiperkalcijemija, hiperkalcijurija.

Bolesti probavnih organa

Nepoznata učestalost: zatvor, flatulencija, nauzeja, bolovi u trbuhu, proljev.

Bolesti kože i potkožnog tkiva

Nepoznata učestalost: reakcije preosjetljivosti kao što su pruritus, osip ili urtikarija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

4.9 Predoziranje

Predoziranje vitamina D može prouzročiti hiperkalcijemiju, iako su za to potrebne visoke doze. Ako uzeta doza premašuje potrebe tijela, serumska koncentracija aktivnog metabolita se ne poveća jer negativna povratna sprega ograniči metaboličku aktivaciju kod unosa većeg od potreba tijela.

Simptomi

Velike doze vitamina D mogu prouzročiti hiperkalcijemiju u rasponu od asimptomatskog povećanja serumske koncentracije kalcija do smrtno opasnog sindroma hiperkalcijemije. Simptomi trovanja nisu specifični i mogu uključiti umor, slabost mišića, anoreksiju, nauzeju, povraćanje, zatvor, proljev, poliuriju, nokturiju, znojenje, glavobolju, žeđ, somnolenciju i vrtoglavicu. Tipični biokemijski nalazi uključuju hiperkalcijemiju, hiperkalcijuriju i povećanu koncentraciju 25-hidroksivitamina D. U teškim slučajevima može doći do aritmije, a posljedice ekstremne hiperkalcijemije mogu također biti koma ili smrt. Posljedice trajne hiperkalcijemije su nefrolitijaza, nefrokalcinoza, smanjena funkcija bubrega i kalcifikacija mekih tkiva. Tolerancija na vitamin D se među pojedincima prilično razlikuje. Dojenčad i djeca su osjetljiviji na njegove toksične učinke.

Preporučuje se bolesnike koji se dugo vremena liječe visokim dozama poučiti o simptomima mogućeg predoziranja.

Liječenje

Nema specifičnog antidota.

U slučaju predoziranja treba prekinuti unos vitamina D iz svih izvora. Preporučuje se rehidracija bolesnika i prehrana s niskim sadržajem kalcija i fosfora. S obzirom na ozbiljnost hiperkalcijemije treba razmisliti o liječenju glukokortikoidima, diureticima petlje, kalcitoninom ili bifosfatima. Oralni ili intravenski bifosfonati su se pokazali kao djelotvorni kod liječenja predoziranja vitamina D.

Nakon prevelikog doziranja vitamina D, hiperkalcijemija može ustrajati dulje vrijeme. Bolesnike treba pratiti zbog rizika za ponavljanje trovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina: vitamini, vitamin D i analozi, ATC oznaka: A11CC05.

Iako se smatra da je holecalciferol (vitamin D₃) vitamin, on je, s obzirom na njegov nastanak, fiziološku regulaciju i mehanizam djelovanja prethodnik steroidnog hormona.

Holecalciferol nastaje u koži iz 7-dehidrokolesterola nakon izlaganja UVB zrakama i pretvara se u svoj biološki aktivan oblik (1,25-dihidroholecalciferol, nazvan i 1,25(OH)₂D₃ ili kalcitriol) u dvama stupnjevima hidroksilacije (pogledajte poglavlje 5.2). Možemo ga uzeti i s hranom ili u obliku lijeka.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamski učinci

Glavna zadaća biološki aktivnog metabolita 1,25(OH)₂D₃ je regulacija homeostaze kalcija i fosfora u krvotoku; zajedno s paratiroidnim hormonom (PTH) i kalcitoninom 1,25(OH)₂D₃ potiče apsorpciju kalcija u crijevu, ugradnju kalcija u osteoide i oslobađanje kalcija iz koštanog tkiva. Također potiče aktivni i pasivni transport fosfata, regulira izlučivanje kalcija i fosfata regulacijom tubularne reapsorpcije i koči izlučivanje PTH iz doštitnih žlijezda.

Manjak vitamina D može prouzročiti rahitis (zbog odsutnosti skeletne kalcifikacije) i osteomalaciju (zbog dekalifikacije kostiju). Izlučivanje PTH je reverzibilno inducirano. Taj sekundarni hiperparatiroidizam uzrokuje povećano razgrađivanje koštane supstance, što može prouzročiti krhkost kostiju i lomove.

5.2 Farmakokinetika svojstva

PI Text024535_1	- Updated:	Page 6 of 8
-----------------	------------	-------------

Odobreno
ALMBIH
18.4.2022.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Apsorpcija

Holekalciferol se apsorbira u tankom crijevu. Ispitivanja su pokazala da se apsorbira približno 80 % uzete doze. Zbog liposolubilnih karakteristika vitamina, apsorpcija je djelotvornija u prisutnosti žučnih soli.

Raspodjela

Transport vitamina D iz kože vrši se pomoću specifične bjelančevine u plazmi koja se naziva vezivni protein za vitamin D, a iz prehrane vitamin D prenose hilomikroni. Nakon uzimanja ili sinteze u koži, vitamin D u nekoliko sati dođe ili do jetre gdje se pretvori ili do mjesta gdje se pohranjuje kao vitamin D ili u obliku metabolita. Za dulje razdoblje pohranjuje se u masnom tkivu, jetri i mišićima.

Biotransformacija

Holekalciferol se aktivira u dva stepena hidroksilacije. Tokom prvog stepena, hidroksilacijom ugljikovog atoma na mjestu 25 koja se vrši u jetri, nastaje najvažniji oblik vitamina D u krvotoku, 25-hidroksiholekalciferol. Taj metabolit kod fizioloških koncentracija nije biološki aktivan. Sljedeći stepen se vrši u bubrezima, gdje hidroksilacijom na mjestu 1 nastaje biološki aktivan oblik, 1,25-dihidroksiholekalciferol. Normalna plazmatska koncentracija 25(OH)D, koja ukazuje na dovoljnost vitamina D je iznad 20 -30 ng/ml (50 - 75 nmol/l), dok je plazmatska koncentracija 1,25(OH)₂D₃ oko 0,04 ng/ml (0,1 nmol/l).

Izlučivanje

Holekalciferol i njegovi metaboliti se izlučuju prije svega u žuč i stolicu, samo male količine se izlučuju urinom. Neki metaboliti holekalciferola se izlučuju u majčino mlijeko. Srednje biološko poluvrijeme serumskog 25(OH)D₃ iznosi približno 13 do 15 dana.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Preveliki unos holekalciferola kod životinja uzrokuje hiperkalcijemiju. Kod štakora su ponavljane doze holekalciferola do 100.000 i.j./kg prouzročile izrazitu hiperkalcijemiju, hiperfosfatemiju i hiperbetalipoproteinemiju, dok su doze do 500.000 i.j. prouzročile razvoj srčanih lezija.

Holekalciferol je bio teratogen kod miševa, štakora i zečeva u dozama znatno višim od doza kod ljudi. Kod mladunčadi su opazili mikrocefaliju, malformacije srca i skeletne abnormalnosti.

Holekalciferol nema potencijalnog mutagenog ili karcinogenog djelovanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

manitol
natrijev karboksimetil škrob (vrsta A)
kukuruzni škrob
mikrokristalna celuloza (vrsta 102)
talk
bezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)
natrijev askorbat
sav-*rac*-alfa-tokoferol
modificirani škrob
srednjelančani trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok valjanosti

PI Text024535_1	- Updated:	Page 7 of 8
-----------------	------------	-------------

Odobreno
ALMBIH
18.4.2022.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

2 godine

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Čuvajte u originalnom blisteru zbog zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta ambalaže i sadržaj

Blister (OPA/Al/PVC-Al): 30, 60, u kutiji.

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. PROIZVOĐAČ

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Vitamin D3 Krka 1000 i.j. tableta, x30: 04-07.3-1-9005/20 od 28.06.2021. godine

Vitamin D3 Krka 1000 i.j. tableta, x60: 04-07.3-1-9006/20 od 28.06.2021. godine