

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Vitamin D3 Krka - Витамин Д3 Крка 1000 IE таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 1000 IE (25 микрограми) холекалциферол (витамин Д₃).
Секоја таблета содржи 1,93 mg сахароза.

За целосна листа на екипиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Витамин Д3 Крка таблети 1000 IE

Таблетите се бели или приближно бели, тркалезни, биконвексни таблети со закосени рабови и со ознака 2 D на едната страна на таблетата. Дијаметар на таблетата: приближно 8 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Превенција на дефицит на витамин Д кај деца на возраст над 6 години, адолесценти и возрасни со утврден висок ризик.
- Терапија на дефицит на витамин Д кај адолесценти и возрасни.
- Како дополнителна терапија при остеопороза кај возрасни со дефицит на витамин Д или со утврден висок ризик за дефицит на витамин Д.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Превенција на дефицит на витамин Д кај деца на возраст над 6 години, адолесценти и возрасни со утврден висок ризик

Возрасни

Препорачана дневна доза на витамин Д за возрасни е 1000 IE (25 µg холекалциферол) што одговара на 1 таблета Витамин Д3 Крка 1000 IE дневно.

Педијатриска популација

Препорачана дневна доза на витамин Д кај деца на возраст над 6 години и адолесценти е 1000 IE (25 µg холекалциферол) што одговара на 1 таблета Витамин Д3 Крка 1000 IE дневно.

Терапија на дефицит на витамин Д кај адолесценти и возрасни

Оваа индикација не е наменета за самолекување. Терапијата треба да се спроведе од страна на лекар. Дозата треба да се одреди врз основа на сериозноста на состојбата, посакуваното ниво на 25-хидроксивитамин Д и индивидуалната реакција на пациентот на третманот.

1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Воглавно, се применуваат следниве препораки за дозирање:

- Почетна терапија (6 до 12 недели)

Возрасна група	Дневна доза на холекалциферол	Број на таблети Витамин Д3 Крка 1000 IE
Адолесценти	2000 IE витамин Д (50 µg холекалциферол)	2 таблети на ден
Возрасни	4000 IE витамин Д (100 µg холекалциферол)	4 таблети на ден

- Доза на одржување

Возрасна група	Дневна доза на холекалциферол	Број на таблети Витамин Д3 Крка 1000 IU
Адолесценти	1000 IE витамин Д (25 µg холекалциферол)	1 таблета на ден
Возрасни	2000 IE витамин Д (50 µg холекалциферол)	2 таблети на ден

Како дополнителна терапија при остеопороза кај возрасни со дефицит на витамин Д или со утврден висок ризик за дефицит на витамин Д

Препорачана дневна доза на витамин Д е 1000 IE (25 µg холекалциферол) што одговара на 1 таблета Витамин Д3 Крка 1000 IE дневно.

Пациентите треба да земат калциум суплементи доколку внесот преку исхраната не е соодветен.

Посебни популации

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица. Сепак, треба да се земе предвид бубрежната функција.

Ренално нарушување

Потребна е претпазливост при употреба на Витамин Д3 Крка кај пациенти со лесна до умерена ренална инсуфициенција. Употребата е контраиндицирана кај пациенти со тешко ренално нарушување (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата.

При долготрајна терапија со дози на витамин Д повисоки од 1000 IE (25 µg холекалциферол), треба да се следат нивоата на серумски и уринарен калциум, како и бубрежната функција. Може да биде потребно прилагодување на дозата врз основа на нивото на калциум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Начин на употреба

Таблетата треба да се голтне со малку вода.

Витамин Д3 Крка може да се зема независно од храната.



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Педијатриска популација

Потребна е претпазливост кај деца од 6 до 11 годишна возраст, затоа што постои можност да не бидат способни да ја голтнат целата таблета.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од екципиентите наведени во точка 6.1.

Хиперкалцемија и/или хиперкалциурија.

Тешко ренално нарушување.

Хипервитаминоза со витамин Д.

Нефролитијаза/нефрокалциноза.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При препишување на други лекови што содржат витамин Д, треба да се земе во предвид дозата на Витамин Д3 Крка. Дополнителни дози на витамин Д или калциум треба да се користат само под медицински надзор. Во такви случаи, треба да се следат нивоата на серумски и уринарен калциум.

Препорачаните дози не треба да се надминуваат затоа што може да дојде до појава на хипервитаминоза.

Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција, холекалциферолот не се метаболизира нормално и затоа може да биде потребна друга форма на витамин Д.

Ако витамин Д3 Крка се користи кај пациенти со лесна до умерена ренална инсуфициенција, се препорачува следење на нивоата на калциум и фосфати. Треба да се земе во предвид ризикот за калцификација на меките ткива.

Витамин Д3 Крка не треба да го земаат пациенти кои се склони на формирање на бубрежни камења кои содржат калциум.

Се препорачува претпазливост ако Витамин Д3 Крка се користи кај пациенти со:

- нарушена ренална екскреција на калциум и фосфати,
- истовремена терапија со тиазидни диуретици (погледнете во точка 4.5),
- имобилизирани пациенти.

Овие пациенти имаат зголемен ризик за хиперкалцемија и затоа треба да се следи нивото на калциум во серумот и урината.

Се препорачува претпазливост кај пациенти со саркоидоза затоа што постои можност за зголемена биотрансформација на витамин Д во неговите активни метаболити. Се препорачува следење на нивото на калциум во серумот и урината.

Не се препорачува употреба на Витамин Д3 Крка кај пациенти со псевдохипопаратироидизам, затоа што потребата за витамин Д може да се намали за време на фазите на нормална сензитивност на витамин Д. Во такви случаи, се препорачува употреба на деривати на витамин Д кои можат полесно да се контролираат.

За време на долготрајна терапија со дневни дози повисоки од 1000 IE (25 µg холекалциферол), треба да се следат серумските и уринарните нивоа на калциум и бубрежната функција. Ова е особено важно кај постари пациенти и кај пациенти кои се третирани со срцеви гликозиди или диуретици (погледнете во точка 4.5). Во случај на хиперкалцемија, знаци на намалена бубрежна функција или хиперкалциурија (7,5 mmol (300 mg) калциум/24 ч), треба да се намали дозата или



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

да се прекине терапијата.

Педијатриска популација

Потребна е претпазливост при употреба на Витамин Д3 Крка кај деца на возраст од 6 до 11 години, затоа што постои можност да не бидат способни да ја голтнат целата таблета.

Треба да се земе во предвид и внесот на витамин Д од храната збогатена со витамини.

Сахароза

Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, глукозо-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на таблета, што во суштина значи дека е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремената терапија со фенитоин или барбитурати може да го намали нивото на 25-хидроксивитамин Д во серумот и да го зголеми метаболизмот во неактивни метаболити преку индукција на хепаталните ензими. Терапевтското дејство на витамин Д може да се намали.

Истовремената терапија со глюкокортикоиди може да го намали дејството на витамин Д заради зголемената метаболна конверзија.

Рифампицин и изониазид може да го зголемат метаболизмот на витамин Д и со тоа да го намалат неговото дејство.

Истовремената употреба со производи што влијаат на апсорпцијата на масти, на пр. орлистат или смоли за јонска размена, како што е холестирамин или пак лаксативи како што е минералното масло, може да ја намалат цревната апсорпција на витамин Д.

Тиазидните диуретици може да ја намалат реналната екскреција на калциум и да доведат до хиперкалцемија. Затоа, при долготрајна истовремена терапија треба да се следи нивото на калциум во плазмата и урината.

Терапијата со витамин Д може да го зголеми терапевтското и токсичното дејство на дигиталис и другите срцеви гликозиди заради зголеменото ниво на калциум во серумот (ризик од срцева аритмија). Треба да се следат ЕКГ параметрите и нивото на калциум во серумот и урината. Кога е применливо, може да е потребно следење на плазматските нивоа на дигоксин или дигитоксин.

Истовремената употреба на Витамин Д3 Крка и метаболити или аналози на витамин Д (на пр. калцитриол) се препорачува само во исклучителни случаи. Треба да се следи нивото на серумскиот калциум.

Истовремената употреба со производи што содржат калциум или фосфор во големи дози може да го зголеми ризикот за хиперкалцемија. Се препорачува редовно следење на нивото на калциум во серумот.

Витаминот Д може да ја зголеми интестиналната апсорпција на алуминиумот и со тоа да го зголеми нивото на алуминиум во серумот. Треба да се избегне долготрајна или прекумерна употреба на антациди кои содржат алуминиум.



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Податоците за употреба на холекалциферол за време на бременост се ограничени.

До денес, нема познати ризици од вкупните дневни дози до 600 IE (што одговара на 15 µg холекалциферол). Сепак, витамин Д треба да се користи за време на бременоста само во случај на дефицит на витамин Д. Не треба да се надминува вкупната дневната доза од 500 IE без медицински надзор.

За време на бременост мора да се избегнува долготрајно предозирање, затоа што здобиената долготрајна хиперкалцемија може да влијае негативно на физичкиот и менталниот развој, може да предизвика суправалвуларна аортна стеноза и ретинопатија кај детето.

Доење

Витамин Д и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Ова треба да се земе во предвид во случај на суплементација кај доенчето.

Нема забележани знаци на предозирање со витамин Д кај доенчиња чии што мајки земале додатоци на витамин Д.

Плодност

Во студиите за репродуктивна плодност со холекалциферол не се забележани негативни дејства. Односот помеѓу потенцијалната корист и ризик за луѓето не е познат.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Витамин Д3 Крка нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите реакции се рангирани според фреквенцијата и класата на системи на органи. Категориите на честота на појавување се дефинирани со следнава класификација:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци)

Честотата на несаканите реакции не е позната затоа што не се спроведени поголеми клинички студии кои би овозможиле нивна проценка. Пријавени се следниве несакани реакции:

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Непознати: хиперкалцемија, хиперкалциурија.

Гастроинтестинални нарушувања

Непознати: констипација, флатуленција, гадење, болки во стомакот, дијареа.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Непознати: хиперсензитивни реакции, како пруритус, исип или уртикарија.

Пријавување на несакани дејства



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот на лекот. Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето со витамин Д може да предизвика хиперкалцемија, за што сепак се потребни високи дози. Во случај кога внесената доза ја надминува потребата на телото, не се зголемуваат серумските концентрации на активниот метаболит, бидејќи негативните повратни информации ја ограничуваат метаболната активација кога дозата ги надминува потребите на телото.

Симптоми

Големите дози на витамин Д можат да предизвикаат хиперкалцемија, која може да се движи од асимптоматско зголемување на серумскиот калциум до синдром на хиперкалцемија која е опасна по животот. Симптомите на интоксикација се неспецифични и може да вклучат замор, мускулна слабост, анорексија, гадење, повраќање, запек, дијареа, полиурија, ноктурија, потење, главоболка, жед, поспаност, вртоглавица. Типичните биохемиски наоди вклучуваат хиперкалцемија, хиперкалциурија и зголемени нивоа на 25-хидроксивитамин Д. Во тешки случаи може да се појави аритмија, додека екстремната хиперкалцемија може да доведе дури и до кома или смрт. Последиците од постојаната хиперкалцемија се нефролитијаза, нефрокалциноза, намалување на функцијата на бубрезите и калцификација на меките ткива. Индивидуалната толеранција кон витамин Д значајно варира. Доенчињата и децата се поподложни на неговите токсични дејства.

Се препорачува пациентите што се на долготрајна терапија со високи дози да се едуцираат за симптомите на можното предозирање.

Третман

Не постои специфичен антидот.

Во случај на предозирање, треба да се прекине внесувањето на витамин Д од сите извори. Се препорачува рехидратација на пациентот. Се препорачува диета со низок внес на калциум и фосфор. Во зависност од тежината на хиперкалцемијата треба да се земе предвид третман со глукокортикоиди, диуретици на Хенлеовата петелка, калцитонин или бифосфонати. Пероралните или интравенозните бифосфонати се покажаа како ефикасни во третманот на предозирањето со витамин Д.

Хиперкалцемијата може да трае подолг период по предозирањето со витамин Д. Пациентите треба да се следат заради ризикот од повторна интоксикација.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: витамини, витамин Д и аналози, АТС код: A11CC05.

Иако холекалциферол (витамин Д₃) се смета за витамин, тој може да се смета како прекурсор на стероиден хормон во однос на синтезата, физиолошката регулација и механизмот на дејство.

Холекалциферол се синтетизира во кожата од 7-дехидрохолестерол при изложеност на UV-B зраци и се конвертира во неговата биолошки активна форма (1,25-дихидрокси холекалциферол,



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

исто така познат и како $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или калцитриол) во две фази на хидроксилација (погледнете во точка 5.2). Може да се внесе и преку храната или во форма на лекови.

Механизам на дејство и фармакодинамски дејства

Основната функција на биолошки активниот метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ е одржување на хомеостазата на калциум и фосфор во циркулацијата, заедно со паратиroidниот хормон (PTH) и калцитонин. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ги стимулира интестиналната апсорпција на калциум, вградувањето на калциумот во остеоидот и ослободувањето на калциум од коскното ткиво. Исто така, го стимулира активниот и пасивниот фосфатен транспорт, го регулира излучувањето на калциум и фосфат преку регулирање на тубуларната ресорпција и ја инхибира секрецијата на PTH од паратиroidните жлезди.

Дефицитот на витамин Д може да доведе до рахитис (поради отсуство на калцификација на скелетот) и остеоималација (поради декалцификација на коските). Секрецијата на PTH е индуцирана реверзибилно. Овој секундарен хиперпаратиroidизам предизвикува зголемено создавање и ресорпција на коските, што може да доведе до кршливи коски и фрактури.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Холекалциферол се апсорбира долж тенкото црево. Студиите покажаа дека се апсорбира приближно 80% од внесената доза. Поради растворливоста на витаминот во масти, апсорпцијата е поефикасна во присуство на билијарни соли.

Дистрибуција

Транспортот на витамин Д од кожата се врши со специфичен плазматски протеин наречен витамин Д-врзувачки протеин, додека витамин Д од храната се транспортира преку хиломикроми. За неколку часа по ингестијата или синтезата во кожата, витамин Д се дистрибуира во црниот дроб за конверзија или се доставува до местата за складирање во форма на витамин Д или неговите метаболити. Места за долготрајно складирање се масното ткиво, црниот дроб и мускулите.

Биотрансформација

Холекалциферол се активира преку два чекори на хидроксилација. Првиот чекор во црниот дроб ја дава најважната форма на циркулирачкиот витамин Д, 25-хидрокси холекалциферол, преку хидроксилација на јаглеродниот атом на позиција 25. Овој метаболит не е биолошки активен на физиолошки нивоа. Следен чекор на активирање се случува во бубрезите, каде што преку хидроксилација на позиција 1 се формира биолошки активната форма $1,25$ -дихидрокси холекалциферол. Нормалните концентрации во плазмата од $25(\text{OH})\text{D}$ кои укажуваат на доволна количина на витамин Д се над 20 - 30 ng/mL (50 - 75 nmol/L), додека концентрацијата во плазмата на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ е приближно 0,04 ng/mL (0,1 nmol/L).

Елиминација

Холекалциферол и неговите метаболити првенствено се излучуваат преку жолчката и фекасот, само мали количини се излучуваат преку урината. Некои метаболити на холекалциферол се излучуваат во мајчиното млеко. Серумскиот $25(\text{OH})\text{D}_3$ има просечен биолошки полуживот од приближно 13 до 15 дена.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Докажано е дека прекумерниот внес на холекалциферол кај животните предизвикува хиперкалцемија. Повторното администрирање на холекалциферол кај стаорци со високи дози до 100,000 IE/kg предизвикало изразена хиперкалцемија, хиперфосфатемија и хипер β -



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

липопротеинемия, додека дозите до 500,000 IU/kg довеле до развој на срцеви лезии.

Холекалциферол бил тератоген кај глвци, стаорци и зајаци кога бил администриран во значително повисоки дози од дозата што е препорачана за луѓето. Кај подмладокот биле забележани микроцефалија, срцеви малформации и скелетни абнормалности.

Холекалциферол нема потенцијална мутагена или канцерогена активност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

манитол
натриум скроб гликолат (тип А)
пченкарен скроб
микрокристална целулоза (тип 102)
талк
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (Е470b)
натриум аскорбат
(all-rac)- α -токоферол
модифициран скроб
сахароза
триглицериди со среден ланец

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Блистери (OPA/Alu/PVC-Alu): 30 и 60 таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Нема посебни услови за отстранување.
Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република



1.3.1	Cholecalciferol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2021

