

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține colecalciferol (vitamina D₃) 7 000 UI (175 micrograme).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține zahăr 13,48 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu 3 pe una dintre fețe.
Dimensiunile comprimatului: aproximativ 11 mm x 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Profilaxia deficitului și a insuficienței de vitamina D la adulții cu risc ridicat identificat.
- Tratatamentul deficitului de vitamina D la adulți.
- Ca adjuvant în tratamentul specific al osteoporozei la adulții cu deficit de vitamina D sau cu risc ridicat identificat de deficit de vitamina D.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în ghidurile naționale, deficitul de vitamina D este definită ca fiind reprezentată de concentrații serice ale 25(OH)D < 20 ng/ml (50 nmol/l), în timp ce concentrațiile de 25(OH)D ≥ 20 ng/ml (50 nmol/l) și < 30 ng/ml (75 nmol/l) sunt considerate a fi asociate cu insuficiența de vitamina D.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

O doză săptămânală de 7 000 UI de vitamina D (175 μg colecalciferol) este considerată echivalentă cu o doză zilnică de 1 000 UI (25 μg colecalciferol).

Profilaxia deficitului și a insuficienței de vitamina D la adulții cu risc ridicat identificat

Pentru această indicație, Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate se administrează săptămânal.

Doza săptămânală recomandată pentru adulți este de la 7 000 până la 14 000 UI de vitamina D (175-350 μg colecalciferol). Aceasta corespunde la 1 până la 2 comprimate Vitamin D3 Krka 7 000 UI

comprimate, administrate o dată pe săptămână. Doza trebuie stabilită individual de către medicul curant, în funcție de gradul deficitului de vitamină D.

Tratamentul deficitului de vitamina D la adulți

Doza trebuie stabilită în funcție de severitatea afecțiunii, de concentrația dorită de 25-hidroxitamină D și de răspunsul pacientului la tratament.

- **Tratament inițial (de la 6 la 12 săptămâni)**
Doza recomandată pentru tratamentul inițial este de 7 000 UI de vitamină D (175 µg colecalciferol), corespunzător la 1 comprimat de Vitamin D3 Krka 7 000 UI, administrat o dată pe zi.

Alternativ, poate fi utilizată o schemă terapeutică cu administrare săptămânală a dozei. Doza recomandată este de 49 000 UI de vitamină D (1 225 µg de colecalciferol), corespunzător la 7 comprimate Vitamin D3 Krka 7 000 UI, administrat o dată pe săptămână. Trebuie să se ia în considerare dacă o astfel de doză este adecvată, în funcție de factorii de risc ai pacientului.

- **Tratament de întreținere**
Pentru tratamentul de întreținere, se administrează o schemă terapeutică cu administrare săptămânală.
Schema terapeutică recomandată cu administrare săptămânală pentru tratamentul de întreținere este de 14 000 UI de vitamină D (350 µg colecalciferol). Aceasta corespunde la 2 comprimate Vitamin D3 Krka 7 000 UI, administrate o dată pe săptămână.

Ca adjuvant în tratamentul specific al osteoporozei la adulții cu deficit de vitamina D sau cu risc ridicat identificat de deficit de vitamina D

Pentru această indicație, Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate se administrează în schema terapeutică cu administrare săptămânală.

Doza recomandată este de 7 000 UI de vitamină D (175 µg colecalciferol) pe săptămână. Aceasta corespunde la 1 comprimat Vitamin D3 Krka 7 000 UI, administrat o dată pe săptămână.

Pacienților trebuie să li se administreze suplimentar calciu, dacă aportul alimentar nu este adecvat

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici; cu toate acestea, trebuie să se țină cont de declinul funcției renale.

Insuficiență renală

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Administrarea este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate nu este indicat administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Sarcina

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate nu este recomandată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Doza trebuie stabilită în funcție de necesarul fiecărui pacient (vezi pct. 4.6).

Tratament de lungă durată

În timpul tratamentului de lungă durată cu doze care depășesc 1 000 UI de vitamina D (25 µg colecalciferol) zilnic sau 7 000 UI (175 µg colecalciferol) săptămânal, trebuie monitorizate calcemia și calciuria, precum și funcția renală. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei în funcție de valorile calciului seric (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatul(e) trebuie înghițit(e) cu o cantitate suficientă de apă.

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate poate fi administrat independent de orarul meselor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipercalcemie și/sau hipercalciurie.

Insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Hipervitaminoză D.

Nefrolitiază/nefrocalcinoză (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când se prescriu alte medicamente care conțin vitamina D, trebuie avut în vedere conținutul de vitamină D din Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate. Dozele suplimentare de vitamina D sau calciu trebuie administrate numai sub supraveghere medicală. În astfel de cazuri, trebuie monitorizate calcemia și calciuria.

Dozele recomandate nu trebuie depășite, deoarece poate apărea hipervitaminoza.

La pacienții cu insuficiență renală severă, colecalciferolul nu este metabolizat în mod normal și, prin urmare, poate fi necesară o altă formulare de vitamina D.

Dacă Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate este administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, este recomandată monitorizarea valorilor calcemiei și fosfatemiei. Trebuie luat în considerare riscul de calcificare a țesuturilor moi.

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate nu trebuie administrat la pacienții cu predispoziție la formarea de calculi renali, care conțin calciu.

Se recomandă prudență în cazul în care Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate este administrat la pacienții cu:

- insuficiență a excreției renale de calciu și fosfat,
- tratament concomitent cu diuretice tiazidice (vezi pct. 4.5),
- pacienți imobilizați.

Acești pacienți prezintă un risc crescut de hipercalcemie, prin urmare, trebuie monitorizate calcemia și calciuria.

Se recomandă prudență la pacienții cu sarcoidoză, deoarece există posibilitatea unei metabolizări crescute a vitaminei D până la metabolizării săi activi. Este recomandată monitorizarea calciului seric și urinar.

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate nu trebuie administrat la pacienții cu pseudohipoparatiroidism, deoarece necesarul de vitamina D poate fi diminuat de sensibilitate uneori normală la vitamina D. În astfel de cazuri, este recomandată utilizarea derivaților de vitamina D, mai ușor de administrat.

În timpul tratamentului de lungă durată cu doze zilnice care depășesc 1 000 UI (25 µg colecalciferol) zilnic sau doze săptămânale de 7 000 UI (175 µg colecalciferol), trebuie monitorizate valorile calcemiei și ale calciuriei și funcția renală. Acest lucru este deosebit de important la pacienții vârstnici

și la pacienții cărora li se administrează glicozide cardiace sau diuretice (vezi pct. 4.5). În cazul apariției hipercalcemiei, a semnelor care indică o funcție renală redusă sau hipercalciurie (7,5 mmol (300 mg) de calciu/24 h), fie se reduce doza, fie se întrerupe tratamentul.

Copii și adolescenți

Vitamin D3 Krka 7000 UI comprimate nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Zahăr

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomerazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul în asociere cu fenitoină sau barbiturice poate scădea valoarea serică a 25-hidroxitamini D și poate crește metabolizarea cu formarea de metaboliți inactivi prin mecanism inductor asupra enzimelor hepatice. Efectul terapeutic al vitaminei D poate fi diminuat.

Tratamentul în asociere cu corticosteroizi poate diminua efectul vitaminei D din cauza creșterii conversiei metabolice.

Rifampicina și izoniazida pot crește metabolizarea vitaminei D și, prin urmare, pot reduce efectul acesteia.

Administrarea în asociere cu medicamente care afectează absorbția grăsimilor, de exemplu orlistat sau rășinile schimbătoare de ioni, cum este colestiramină, sau laxative, cum este uleiul mineral, poate reduce absorbția intestinală a vitaminei D.

Diureticele tiazidice pot reduce excreția renală a calciului, conducând la hipercalcemie. Prin urmare, valorile serice și urinare ale calciului trebuie monitorizate în cazul tratamentului concomitent de lungă durată.

Tratamentul cu vitamina D poate crește efectul terapeutic și toxic al digitalinei și al altor glicozide cardiace din cauza creșterii valorilor serice ale calciului (risc de aritmie cardiacă). Parametrii ECG, calcemia și calciuria trebuie monitorizate. Dacă este cazul, poate fi necesară și monitorizarea valorilor plasmatiche ale digoxinei sau digitoxinei.

Utilizarea concomitentă a comprimatelor de Vitamin D3 Krka 7 000 UI și a metaboliților sau analogilor vitaminei D (de exemplu, calcitriol) este recomandată numai în cazuri excepționale. Valorile calciului seric trebuie monitorizate.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin calciu în doze mari poate crește riscul de hipercalcemie. Medicamentele care conțin doze mari de fosfat pot crește riscul de hipocalcemie și de hiperfosfatemie. Se recomandă monitorizarea periodică a valorilor calcemiei și ale fosfatemiei.

Vitamina D poate crește absorbția intestinală a aluminiului și, prin urmare, poate crește valorile serice ale aluminiului. Trebuie evitată utilizarea de lungă durată sau în exces a antiacidelor care conțin aluminiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea colecalciferolului în timpul sarcinii. Vitamina D se utilizează în timpul sarcinii doar în caz de deficit de vitamina D. Doza și durata tratamentului se stabilesc în funcție de necesarul fiecărei paciente.

Supradozajul de lungă durată trebuie evitat în timpul sarcinii, deoarece hipercalcemia prelungită rezultată poate afecta negativ dezvoltarea fizică și mentală, poate cauza stenoză aortică supravvalvulară și retinopatie la copil.

Nu se recomandă administrarea la femeile gravide a tratamentului cu doze mari de vitamina D, inclusiv cu Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate. Se utilizează formulări care conțin doze mici.

Alăptarea

Vitamina D și metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul suplimentării la sugarul alăptat la sân.

Nu au fost observate semne de supradozaj cu vitamina D la sugarii alăptați la sân ale căror mame au administrat suplimente cu vitamina D.

Vitamin D3 Krka 7 000 UI comprimate poate fi prescris mamei care alăptează, dacă este necesar. Doza trebuie stabilită în funcție de necesarul fiecărei paciente și a răspunsului acestora la tratament.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte în studiile cu colecalciferol privind fertilitatea reproductivă. Raportul potențial beneficiu/risc pentru oameni nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vitamin D3 Krka nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse se clasifică în funcție de frecvență și pe aparate, organe și sisteme. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvența reacțiilor adverse nu este cunoscută, deoarece nu au fost efectuate studii clinice mai ample, care să permită estimarea frecvenței. Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hipercalcemie, hipercalciurie.

Tulburări gastrointestinale

Cu frecvență necunoscută: constipație, flatulență, greață, durere abdominală, diaree.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, cum este prurit, erupție cutanată tranzitorie sau urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu vitamina D poate provoca hipercalcemie, însă pentru aceasta sunt necesare doze ridicate. În cazul în care doza ingerată depășește necesarul organismului, concentrațiile serice ale metabolitului activ nu cresc, deoarece activarea metabolică este limitată de o buclă de răspuns negativ, atunci când aportul depășește necesarul organismului.

Simptome

Dozele mari de vitamina D pot provoca hipercalcemie, care poate varia de la o creștere asimptomatică a valorilor calciului seric, până la sindrom de hipercalcemie cu potențial letal. Simptomele intoxicației sunt nespecifice și pot include oboseală, slăbiciune musculară, anorexie, greață, vărsături, constipație, diaree, poliurie, nicturie, transpirație, cefalee, sete, somnolență, vertij. Rezultatele biochimice uzuale includ hipercalcemie, hipercalcemie și niveluri crescute de 25-hidroxitamină D. Aritmia poate apărea în cazurile grave, în timp ce hipercalcemia extremă poate conduce chiar la comă sau deces. Consecințele hipercalcemiei prelungite sunt nefrolitiaza, nefrocalcinoza, reducerea funcției renale și calcificarea țesuturilor moi. Toleranța interindividuală la vitamina D variază considerabil. Sugarii și copiii sunt mai sensibili la efectele toxice ale acesteia.

Se recomandă ca pacienții aflați în tratament pe termen lung cu doze mari să fie informați cu privire la simptomele unui posibil supradozaj.

Tratament

Nu există un antidot specific.

În caz de supradozaj, aportul de vitamina D provenit din toate sursele trebuie întrerupt. Se recomandă rehidratarea pacientului. Se recomandă o dietă săracă în calciu și fosfor. Trebuie luată în considerare administrarea tratamentului cu corticosteroizi, diuretice de ansă, calcitonină sau bifosfonați, în funcție de severitatea hipercalcemiei. Bifosfonații administrați pe cale orală sau intravenoasă s-au dovedit eficace în tratamentul supradozajului cu vitamina D.

Hipercalcemia poate persista pentru o perioadă prelungită după supradozajul de vitamina D. Pacienții trebuie monitorizați din cauza riscului apariției unei intoxicații recurente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamine, vitamina D și analogi, cod ATC: A11CC05.

Deși colecalciferolul (vitamina D₃) este considerat o vitamină, acesta poate fi privit ca un precursor al unui hormon steroidian din punct de vedere al sintezei, al reglării fiziologice și al mecanismului de acțiune.

Colecalciferolul este sintetizat la nivel cutanat din 7-dehidrocolesterol în urma expunerii la razele UV-B și este convertit la forma sa biologic activă (1,25-dihidroxicolecalciferol, denumit, de asemenea,

1,25(OH)₂D₃ sau calcitriol) prin două etape de hidroxilare (vezi pct. 5.2). De asemenea, colecalciferolul poate fi preluat din alimentație sau administrat sub formă de medicamente.

Mecanism de acțiune și efectele farmacodinamice

Principala funcție a metabolitului biologic activ 1,25(OH)₂D₃ este de a menține homeostazia calciului și a fosforului în circulație, împreună cu hormonul paratiroidian (PTH) și calcitonina. 1,25(OH)₂D₃ stimulează absorbția intestinală a calciului, încorporarea calciului în osteoid și eliberarea de calciu din țesutul osos. De asemenea, stimulează transportul activ și pasiv al fosfatului, reglează excreția de calciu și fosfat prin reglarea resorbției tubulare și inhibă secreția de PTH de către glandele paratiroide.

Deficitul de vitamina D poate conduce la rahitism (din cauza absenței calcifierii scheletului) și osteomalacie (din cauza decalcifierii osoase). Secreția de PTH este indusă în mod reversibil. Acest hiperparatiroidism secundar determină o creștere a turnover-ului osos, care poate conduce, în consecință, la fragilitate osoasă și fracturi.

Administrarea unei doze totale săptămânale, în schema o dată pe săptămână, are același efect ca și o doză zilnică, datorită parametrilor farmacocinetici ai vitaminei D (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, cea mai mare parte a experienței obținute în urma studiilor randomizate controlate provine din administrarea de doze zilnice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Colecalciferolul este absorbit la nivelul intestinului subțire. Studiile au arătat că aproximativ 80% din doza ingerată este absorbită. Datorită caracteristicilor liposolubile ale vitaminei, absorbția este mai eficientă în prezența sărurilor biliare.

Distribuție

Transportul vitaminei D de la nivel cutanat este realizat de o proteină plasmatică specifică numită proteină de legare a vitaminei D, în timp ce vitamina D din alimentație este transportată de către chilomicroni. După câteva ore de la ingestie sau sinteză cutanată, vitamina D este distribuită hepatic pentru a fi convertită sau distribuită fie sub formă de vitamina D, fie sub formă de metaboliți ai acesteia, la locurile de stocare. Locurile de stocare pe termen lung includ țesutul adipos, ficatul și mușchii.

Metabolizare

Colecalciferolul este activat prin două etape de hidroxilare. Prima etapă, de la nivel hepatic, determină obținerea celei mai importante forme de vitamina D circulantă, 25-hidroxicolecalciferol, prin hidroxilarea atomului de carbon din poziția 25. Acest metabolit nu este biologic activ la nivel fiziologic. O etapă ulterioară de activare are loc la nivel renal, în urma căreia se obține forma biologic activă 1,25-dihidroxicolecalciferol prin hidroxilarea la poziția 1. Concentrațiile plasmatiche normale de 25(OH)D, care indică suficiența de vitamina D, sunt de peste 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l), în timp ce concentrația plasmatică de 1,25(OH)₂D₃ este de aproximativ 0,04 ng/ml (0,1 nmol/l).

Eliminare

Colecalciferolul și metaboliții săi sunt excretați în principal în bilă și în fecale, în timp ce doar cantități reduse sunt excretate în urină. Unii metaboliți ai colecalciferolului sunt excretați în laptele matern. 25(OH)D₃ seric are un timp de înjumătățire mediu de aproximativ 13 până la 15 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

A fost observat faptul că un aport excesiv de colecalciferol induce hipercalcemie la animale. Administrarea repetată de colecalciferol în doze mari, de până la 100 000 UI/kg, la șobolani, a provocat hipercalcemie marcată, hiperfosfatemie și hiper beta-lipoproteinemie, în timp ce doze de până la 500 000 UI/kg au condus la apariția de leziuni cardiace.

Colecalciferolul a demonstrat efecte teratogenice la șoareci, șobolani și iepuri, atunci când a fost administrat în doze semnificativ mai mari decât doza utilizată la om. La progeneruri s-au observat microcefalie, malformații cardiace și anomalii ale scheletului.

Colecalciferolul nu are activitate mutagenă sau cancerigenă potențială.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină (tip 112)
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E 470b)
Ascorbat de sodiu
Alfa-tocoferol
Amidon de porumb modificat
Zahăr
Trigliceride cu lanț mediu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al-PVC/Al): 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40 și 42 de comprimate, într-o cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15035/2023/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro>.