

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DIBASE[®], 25000 i.j., kapsule, tvrde
INN: holekalciferol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 625 mikrograma holekalciferola (vitamina D₃), što odgovara 25000 i.j.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Tvrde želatinske kapsule napunjene uljanim rastvorom.

Providno telo kapsule i bela kapa kapsule sa filmom za zatvaranje kapsula zelene boje.
Dimenzije kapsule: 15,9 mm x 5,8 mm

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Početno lečenje klinički relevantnog deficita vitamina D kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje se određuje individualno za svakog pacijenta od strane ordinirajućeg lekara na osnovu mere neophodne suplementacije vitamina D. Dozu treba prilagoditi na osnovu željenih vrednosti 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) u serumu, težine bolesti i odgovora pacijenta na terapiju.

Preporučena doza:

1 kapsula, tvrda jednom nedeljno (25000 i.j. nedeljno).

Nakon prvog meseca, može se razmotriti primena manjih doza.

Nakon početne terapije, može biti potrebna terapija održavanja primenom doze koju individualno odredi ordinirajući lekar.

Takođe, mogu se pratiti i nacionalne smernice za lečenje deficita vitamina D.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Lek DIBASE, 25000 i.j., kapsule, tvrde, ne sme da se koristi kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Lek DIBASE, 25000 i.j., kapsule, tvrde se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 18

godina.

Trudnoća i dojenje

Lek DIBASE, 25000 i.j., kapsule, tvrde se ne preporučuje za primenu tokom trudnoće i dojenja.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Tvrde kapsule se moraju progutati cele, ne žvakati i ne otvarati.

Preporučuje se da se lek DIBASE uzima tokom obroka (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.
- Hiperkalcemija, hiperkalciurija.
- Kamen u bubregu (nefrolitijaza, nefrokalcinoza) kod pacijenata koji imaju hroničnu hiperkalcemiju (videti odeljak 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).
- Hipervitaminoza vitamina D.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potrebno je uzeti u obzir ukupnu dozu vitamina D₃ u slučajevima istovremene primene leka DIBASE sa lekovima koji već sadrže vitamin D₃, sa hranom obogaćenom vitaminom D₃ i mlekom obogaćenim vitaminom D₃. Treba uzeti u obzir i pacijentov nivo izloženosti suncu da bi se izbeglo predoziranje.

Tokom dugotrajne terapije dnevnom dozom vitamina D₃ većom od 1000 i.j., potrebno je pratiti koncentracije 25-hidroksi-holekalciferola u serumu, a terapiju treba privremeno prekinuti ako je koncentracija u serumu > 100 nanograma/mL (250 nmol/L).

Vitamin D₃ treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega zbog izmenjenog metabolizma vitamina D₃ i pratiti njegovo dejstvo na koncentracije kalcijuma i fosfata. Potrebno je razmotriti rizik od kalcifikacije mekih tkiva. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega, vitamin D₃ u obliku holekalciferola ne metaboliše se normalno pa je potrebno primeniti druge oblike vitamina D₃.

Kod pacijenata sa hiperfosfatemijom, vitamin D₃ treba primenjivati uz oprez zbog rizika od kalcifikacije tkiva. Treba pratiti koncentracije fosfata.

Potreban je oprez kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima koji se leče kardijskim glikozidima ili diureticima. Treba pratiti kalcemiju i kalciuriju (videti odeljak 4.5).

Lek DIBASE treba propisivati uz oprez pacijentima sa sarkoidozom zbog mogućeg pojačanog metabolizma vitamina D₃ u njegov aktivni oblik. Kod ovih pacijenata je potrebno pratiti koncentracije kalcijuma u serumu i urinu.

Nema jasnih dokaza uzročne povezanosti nadoknade vitamina D₃ i bubrežnih kamenaca, ali rizik je moguć, naročito u kontekstu istovremene primene suplemenata kalcijuma. Potrebu za dodatnom suplementacijom kalcijuma treba individualno razmotriti. Suplementaciju kalcijumom treba davati pod nadzorom lekara. Primena vitamina D₃ kontraindikovana je kod pacijenata sa bubrežnim kamencima (videti odeljak 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U slučaju terapije lekovima koji sadrže digitalis i druge kardijske glikozide, primena vitamina D₃ može da poveća rizik od toksičnosti digitalisa (aritmije). Stoga je potrebno strogo praćenje ovih pacijenata i po potrebi, praćenje koncentracije kalcijuma u serumu i elektrokardiografija.

U slučaju terapije tiazidnim diureticima, koji smanjuju izlučivanje kalcijuma putem urina, preporučuje se praćenje koncentracije kalcijuma u serumu.

Istovremena primena antikonvulziva (kao što je fenitoin) ili barbiturata (i moguće drugih lekova koji indukuju enzime jetre) može da smanji uticaj vitamina D₃ putem metaboličke inaktivacije.

Istovremena primena glukokortikoida može da umanja dejstvo vitamina D₃.

Istovremena terapija sa jonskim smolama poput holestiramina, holestipola, orlistata ili sa laksativima poput parafinskog ulja može da smanji resorpciju vitamina D₃ u digestivnom traktu.

Citotoksični lek aktinomicin i imidazolni antimikotici utiču na aktivnost vitamina D₃, inhibicijom konverzije 25-hidroksi-vitamina D₃ u 1,25-dihidroksi-vitamin D₃ posredstvom bubrežnog enzima 25-hidroksi-vitamin D-1-hidroksilaze.

Ispitivanja na životinjama ukazuju na moguće pojačavanje dejstva varfarina, kada se primeni sa kalciferolom. Iako ne postoje slični dokazi kod primene sa holekalciferolom, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni ova dva leka.

Istovremena primena aluminijum-hidroksida i vitamina D₃ može da dovede do povećanja koncentracija aluminijuma u serumu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek DIBASE, 25000 i.j., kapsule, tvrde se ne preporučuju za primenu tokom trudnoće i dojenja. Treba uzeti formulaciju manje jačine.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni holekalciferola kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Preporučeni dnevni unos za trudnice iznosi 500 – 1000 i.j., ali kod žena za koje se smatra da imaju manjak vitamina D₃ može biti potrebna veća doza, do 2000 i.j./dan. Potrebe za vitaminom D₃ tokom trudnoće mogu se razlikovati u zavisnosti od težine bolesti i odgovora na lečenje.

Dojenje

Kada je potrebno, vitamin D₃ se može uzimati tokom dojenja. Ova suplementacija ne zamenjuje primenu vitamina D₃ kod novorođenčadi.

Vitamin D₃ i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mleko. To treba uzeti u obzir kada se vitamin D₃ primenjuje novorođenčetu.

Nije zapaženo predoziranje odojčadi tokom dojenja, međutim, kod propisivanja dodatnog vitamina D₃ odojčetu, lekar treba da uzme u obzir dozu bilo kojeg dodatnog vitamina D₃ koji prima majka.

Plodnost

Ne očekuje se da će normalne koncentracije endogenog vitamina D₃ imati neželjena dejstva na plodnost.

Prema ispitivanjima na životinjama, hipervitaminoza D₃ narušava endokrinu homeostazu, što privremeno narušava ženski reproduktivni sistem.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek DIBASE ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije navedene u nastavku su razvrstane prema klasi sistema organa i učestalosti pojavljivanja.

Prema učestalosti pojavljivanja su definisane kao:

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
 veoma retko ($< 1/10000$);
 nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	reakcija preosetljivosti	retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	slabost anoreksija žed	retko
Psihijatrijski poremećaji	somnolencija konfuzija	retko
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija flatulencija bol u abdomenu mučnina dijareja	retko
	povraćanje metalni ukus suva usta pankreatitis	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip pruritus	retko
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta	nefrokalcinoza poliurija polidipsija insuficijencija bubrega nokturija	nepoznata učestalost
Kardiološki poremećaji	hipertenzija aritmija oštećenje kardiovaskularnog sistema	nepoznata učestalost
Ispitivanja	hiperkalciurija hiperkalcemija	povremeno
	proteinurija hiperfosfatemija	nepoznata učestalost

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje vitaminom D₃ manifestuje se kao hiperkalcemija i hiperkalciurija. Rani simptomi hiperkalcemije mogu uključiti: slabost, zamor, somnolenciju, glavobolju, anoreksiju, suva usta, metalni ukus, mučninu, povraćanje, grčeve u abdomenu, konstipaciju, dijareju, vrtoglavicu, tinitus, ataksiju, egzantem, hipotoniju (kod odojčadi), bol u mišićima, bol u kostima i razdražljivost. Hronično predoziranje može da dovede do kalcifikacije krvnih sudova i organa usled hiperkalcemije. Potrebno je prekinuti sa primenom leka DIBASE kada kalcemija pređe 10,6 mg/dL (2,65 mmol/L) ili ukoliko kalciurija pređe 300 mg/24 sata kod odraslih ili 4 - 6 mg/kg/dnevno kod dece.

Terapija u slučaju predoziranja

Terapija intoksikacije vitaminom D₃ sastoji se od prekida primene i leka i suplemenata kalcijuma, održavanja ishrane sa malim procentom kalcijuma, oralne ili intravenske primene tečnosti i, po potrebi, kortikosteroida ili drugih lekova, naročito diuretika koji pospešuju izlučivanje kalcijuma (npr. furosemid, etakrinska kiselina) kako bi se smanjile koncentracije kalcijuma u serumu. Može da se primeni hemodijaliza ili peritonealna dijaliza sa dijalizatom koji ne sadrži kalcijum. U slučaju nedavnog unosa leka ispiranje želuca ili emeza mogu da spreče dalju resorpciju. Ako je lek prošao kroz želudac, primena mineralnog ulja može da potpomogne eliminaciju fecesom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vitamin D i analozi

ATC šifra: A11CC05

U svom biološki aktivnom obliku vitamin D₃ stimuliše resorpciju kalcijuma u crevima, ugrađivanje kalcijuma u osteoid, i oslobađanje kalcijuma iz koštanog tkiva. U tankom crevu pospešuje brzo i odloženo preuzimanje kalcijuma. Takođe stimuliše i pasivni i aktivni transport fosfata. U bubrezima, inhibira izlučivanje kalcijuma i fosfata tako što pospešuje tubularnu resorpciju. Biološki aktivni oblik vitamina D₃ direktno inhibira stvaranje paratireoidnog hormona (PTH) u paratireoidnim žlezdama. Sekretacija PTH je dodatno inhibirana povećanim preuzimanjem kalcijuma u tankom crevu pod uticajem biološki aktivnog vitamina D₃.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika vitamina D₃ je dobro poznata.

Resorpcija

Vitamin D₃ se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta u prisustvu žuči, tako da primena uz glavni dnevni obrok može da olakša resorpciju vitamina D₃.

Distribucija i biotransformacija

Vitamin D₃ prelazi u jetru, gde podleže procesu hidroksilacije u 25-hidroksiholekalciferol, a zatim se u bubrezima dalje hidroksiluje u aktivni metabolit 1,25-dihidroksiholekalciferol (kalcitriol).

Eliminacija

Metaboliti cirkulišu u krvi vezani za specifične α -globuline. Vitamin D₃ i njegovi metaboliti se izlučuju uglavnom putem žuči i fecesa.

Karakteristike kod posebnih grupa ispitanika ili pacijenata

Prijavljena je 57% manja stopa metaboličkog klirensa kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Smanjena resorpcija i povećana eliminacija vitamina D₃ javlja se kod ispitanika sa malapsorpcijom.

Gojazni ispitanici su manje sposobni da održe koncentracije vitamina D₃ izlaganjem suncu i verovatno će im biti potrebne veće oralne doze vitamina D₃ za zamenu deficita.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretkliničke studije sprovedene na raznim vrstama životinja su pokazale da se toksična dejstva javljaju kod životinja pri dozama mnogo većim od doza potrebnih za terapijsku upotrebu kod ljudi.

U studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama, najčešća prijavljena dejstva su bila: pojačana kalciurija, smanjena fosfaturija i proteinurija.

Hiperkalcemija je prijavljena pri primeni velikih doza. U slučajevima produžene hiperkalcemije, najčešće histološke alteracije (kalcifikacija) su uključivale bubrege, srce, aortu, testise, timus i crevnu sluzokožu.

Holekalciferol (vitamin D₃) je pokazao teratogeno dejstvo pri velikim dozama kod životinja.

Pri dozama ekvivalentnim terapijskim dozama, holekalciferol nema teratogeno dejstvo.

Holekalciferol (vitamin D₃) nema potencijalno mutageno ni karcinogeno dejstvo.

Kod potomaka su primećene: mikrocefalija, srčane malformacije i skeletne abnormalnosti. Potomci kunića koji su tokom trudnoće dobijali velike doze vitamina D, imali su lezije anatomske slične supralvularnoj aortnoj stenozi, a potomci kod kojih nisu zapažene takve promene pokazivali su vaskulotoksičnost sličnu onoj kod odraslih nakon akutne toksičnosti vitamina D. Holekalciferol je takođe fetotoksičan kod potomstva trudnih miševa koji su primali srednje i velike doze vitamina D tokom trudnoće.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Maslinovo ulje, rafinisano

Želatin

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati..

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC-Al) sa 4 kapsule, tvrde.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 4 kapsule, tvrde i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.
Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457959 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

21.05.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2024.