

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tryde 0,15 mg/ml oralne kapi, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kalcifediol hidrat

1 ml oralnih kapi, otopine sadrži 0,15 mg kalcifediola u obliku kalcifediol hidrata

1 ml oralnih kapi, otopine odgovara 30 kapi

1 kap sadrži 5 µg bezvodnog kalcifediola (ili 25-OH kolekalciferola)

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: propilenglikol (E1520).

1 ml oralnih kapi, otopine sadrži 1,036 g propilenglikola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina

Tryde je bistra, bezbojna, viskozna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Liječenje

- Liječenje nedostatka ili neadekvatne razine vitamina D zbog prehrane
- Liječenje osteomalacije/rahitisa uslijed nedostatka ili neadekvatne prehrane s vitaminom D
- Liječenje nedostatka vitamina D s ili bez povezane osteomalacije ili rahitisa kod pacijenata koji se liječe antiepilepticima ili sistemskim glukokortikoidima
- Liječenje nedostatka vitamina D kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću
- Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT) kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću stupnja 3-4, dijaliziranih pacijenata i primatelja bubrežnog transplantata

Prevenција

- Prevenција nedostatka vitamina D kod pacijenata koji su na dugotrajnom liječenju antiepilepticima ili sistemskim glukokortikoidima
- Prevenција nedostatka vitamina D kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje mora biti određeno individualno od strane liječnika.

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina
Liječenje

Liječenje nedostatka ili neadekvatne razine vitamina D zbog prehrane

Preporučena početna doza je 25-50 µg/dan (5-10 kapi) tijekom 4-6 tjedana.

Očekuje se da će ciljane razine 25(OH)D biti postignute tijekom ovog razdoblja. Preporučuje se evaluacija ukupnog serumskog 25(OH)D i kalcija nakon početnih 4-6 tjedana liječenja.

Liječenje kalcifediolom treba prilagoditi za svakog pacijenta posebno, pri čemu je potrebno pratiti razine 25(OH)D i kalcija u serumu. Preporučena početna doza može se prilagoditi ovisno o odgovoru pacijenta i laboratorijskim parametrima, u rasponu od 5-10 µg/dan.

Jednom kada se postigne razina 25(OH)D >30 ng/mL, preporučena doza održavanja je 10-15 µg/dnevno (2-3 kapi).

Liječenje osteomalacije/rahitisa uslijed nedostatka ili neadekvatne prehrane s vitaminom D

Preporučena početna doza je 25-50 µg/dan (5-10 kapi) tijekom 4-6 tjedana.

Očekuje se da će ciljane razine 25(OH)D biti postignute tijekom ovog razdoblja. Preporučuje se evaluacija ukupnog serumskog 25(OH)D i kalcija nakon početnih 4-6 tjedana liječenja. Potrebno je ranije i u kraćim vremenskim intervalima pratiti i razine serumskog kalcija i fosfata.

Liječenje kalcifediolom treba prilagoditi za svakog pacijenta posebno, pri čemu je potrebno pratiti razine 25(OH)D, kalcija, fosfata i intaktnog PTH u serumu. Preporučena početna doza može se prilagoditi ovisno o odgovoru pacijenta i laboratorijskim parametrima, u rasponu od 5-10 µg/dan. Liječenje treba biti popraćeno suplementacijom kalcija (500 - 3000 mg elementarnog kalcija dnevno, ovisno o stupnju hipokalcemije).

Jednom kada se postigne razina 25(OH)D >30 ng/mL, preporučena doza održavanja je 10-15 µg/dnevno (2-3 kapi).

Liječenje nedostatka vitamina D s ili bez povezane osteomalacije ili rahitisa kod pacijenata koji se liječe antiepilepticima ili sistemskim glukokortikoidima

Preporučena početna doza je 25-50 µg/dan (5-10 kapi) tijekom 4-6 tjedana.

Očekuje se da će ciljane razine 25(OH)D biti postignute tijekom ovog razdoblja. Preporučuje se evaluacija ukupnog serumskog 25(OH)D i kalcija nakon početnih 4-6 tjedana liječenja.

Liječenje kalcifediolom treba prilagoditi za svakog pacijenta posebno, pri čemu je potrebno pratiti razine 25(OH)D i kalcija u serumu. Preporučena početna doza može se prilagoditi ovisno o odgovoru pacijenta i laboratorijskim parametrima, u rasponu od 5-10 µg/dan.

Jednom kada se postigne razina 25(OH)D >30 ng/mL, preporučena doza održavanja je 10-15 µg/dnevno (2-3 kapi).

Liječenje nedostatka vitamina D kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću

Preporučena početna doza je 25-50 µg/dan (5-10 kapi) tijekom 4-6 tjedana.

Očekuje se da će ciljane razine 25(OH)D biti postignute tijekom ovog razdoblja. Preporučuje se evaluacija ukupnog serumskog 25(OH)D i kalcija nakon početnih 4-6 tjedana liječenja. Potrebno je ranije i u kraćim vremenskim intervalima pratiti i razine serumskog kalcija i fosfata.

Liječenje kalcifediolom treba prilagoditi za svakog pacijenta posebno, pri čemu je potrebno pratiti razine 25(OH)D, kalcija, fosfata i iPTH u serumu. Preporučena početna doza može se prilagoditi ovisno o odgovoru pacijenta i laboratorijskim parametrima, u rasponu od 5-10 µg/dan.

Jednom kada se postigne razina 25(OH)D >30 ng/mL, preporučena doza održavanja je 10-15 µg/dnevno (2-3 kapi).

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT) kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću stupnja 3-4, dijaliziranih pacijenata i primatelja bubrežnog transplantata

Preporučena početna doza je 10-30 µg/dan (2-6 kapi na dan), ovisno o razinama PTH. Doza se može povećati na 40-60 µg/dnevno (8-12 kapi na dan) ako nakon početna 2-3 mjeseca liječenja odgovor nije zadovoljavajući.

Liječenje SHPT-a u ovoj populaciji treba prilagoditi za svakog pacijenta posebno u skladu s uputama za liječenje pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti s mineralno-koštanim poremećajem.

Prevenција

Prevenција nedostatka vitamina D kod pacijenata koji su na dugotrajnom liječenju antiepilepticima ili sistemskim glukokortikoidima

Preporučena doza je 10 µg/dan (2 kapi na dan).

Ova prevencija treba biti popraćeno suplementacijom kalcija (1000-1500 mg elementarnog kalcija dnevno).

Prevenција nedostatka vitamina D kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću

Preporučena doza je 10 µg/dan (2 kapi na dan).

Dozu, učestalost i trajanje primjene određuje nadležni liječnik uzimajući u obzir serumske vrijednosti 25(OH)D-a, stanje bolesnika te druga istodobna stanja kao što su pretilost, sindrom malapsorpcije ili liječenje kortikosteroidima.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje bubrežne funkcije

Tryde je indiciran za sprječavanje ili liječenje poremećaja metabolizma kalcija kod nekih stanja bubrega. Primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrega mora odrediti liječnik.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Način primjene

1 kap = 5 µg

Kako bi se dobila točna doza kapi, bočicu je potrebno držati okomito iznad čaše.

Kapi se mogu razrijediti u malo vode, mlijeka ili voćnog soka.

Serumske vrijednosti kalcifediola treba mjeriti približno 3 do 4 mjeseca nakon uvođenja liječenja kako bi se potvrdilo da je dosegnuta ciljna koncentracija (vidjeti dio 4.4.) odnosno ako je primjenjivo potrebno je slijediti preporuke za Doziranje navedene u dijelu 4.2. Nakon toga, razine se trebaju mjeriti u intervalima od 6 mjeseci kako bi se osiguralo održavanje učinkovitih terapijskih razina.

Potentnost ovog lijeka ponekad se izražava u internacionalnim jedinicama. Te jedinice nisu međusobno zamjenjive s jedinicama kojima se izražava potentnost pripravaka kolekalciferola (vitamina D) (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Tryde je kontraindiciran u slijedećim slučajevima:

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hiperkalcijemija, hiperkalciurija, kalcijaska litijaza, hipervitaminoza D

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Zatajenje bubrega

Potreban je oprez. Primjena ovog lijeka u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću treba biti popraćena redovitim praćenjem razina kalcija i fosfora u plazmi, uz sprječavanje razvoja hiperkalcemije. Bubrežni proizvodi kalcitriol, pa u slučajevima teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) može doći do značajnog smanjenja farmakološkog učinka lijeka.

Kako bi se izbjeglo predoziranje, potrebno je uzeti u obzir ukupnu dozu vitamina D kad se kombinira s drugim proizvodima koji sadrže vitamin D ili njegove analoge.

Za određivanje doze kalcifediola ne smiju se koristiti internacionalne jedinice (IU) jer to može dovesti do predoziranja. Umjesto toga, potrebno je slijediti preporuke za doziranje navedene u dijelu 4.2.

Hiperkalcijemija i hiperfosfatemija

Da bi se postigao adekvatan klinički odgovor na peroralnu primjenu kalcifediola hidrata, nužan je i odgovarajući unos kalcija hranom. Stoga je radi kontrole terapijskih učinaka uz kalcifediol hidrat (25-OH-kolekalciferola) potrebno pratiti i sljedeće parametre: razine kalcija, fosfora i alkalne fosfataze u serumu te 24-satno izlučivanje kalcija i fosfora putem urina kako bi se procijenili terapijski učinci. Nastupu hiperkalcijemije obično prethodi sniženje razina alkalne fosfataze u serumu. Kada se ti parametri stabiliziraju i pacijent prijeđe na terapiju održavanja, preporučuje se redovito praćenje vrijednosti navedenih parametara, a osobito razine kalcifediola hidrata (25-OH-kolekalciferola) i kalcija u serumu.

Bolesnike i njihovu rodbinu i/ili njegovatelje potrebno je obavijestiti o važnosti pridržavanja indicirane doze kao i preporuke o prehrani i istodobnoj primjeni nadomjestaka kalcija, kako bi se spriječilo predoziranje.

U slučaju visokog unosa kalcija, redovita kontrola razina kalcija u urinu je neophodna.

Bubrežni kamenci

Treba pratiti razinu kalcija u krvi jer vitamin D povećava apsorpciju kalcija i može pogoršati situaciju. U bolesnika s bubrežnim kamencima nadomjeske vitamina D treba primjenjivati samo ako koristi nadmašuju rizike.

Insuficijencija jetre ili žuči i/ili steatoreja

U slučaju insuficijencije jetre/steatoreje, moguće je smanjenje apsorpcije vitamina D. Međutim, apsorpcija kalcifediola je mnogo manje pogođena u slučaju malapsorpcije ili nedostatka žučne soli, u usporedbi sa drugim oblicima vitamina D (npr. kolekalciferol).

Zatajenje srca

Potreban je poseban oprez i stalno praćenje razine kalcija u serumu kod bolesnika sa zatajenjem srca, osobito u bolesnika koji se liječe digitalisom, jer može doći do hiperkalcijemije i nastupa aritmije. Na početku liječenja preporučuje se praćenje razina kalcija u serumu dva puta tjedno.

Hipoparatiroidizam

Enzim 1-alfa-hidroksilaza aktivira se djelovanjem paratiroidnog hormona. Stoga u slučaju insuficijencije paratiroidnih žlijezda aktivnost kalcifediola može biti smanjena.

Dugotrajna imobilizacija

U bolesnika koji su dugotrajno imobilizirani možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu kako bi se spriječila hiperkalcijemija.

Sarkoidoza, tuberkuloza ili druge granulomatozne bolesti

Lijek je potrebno primjenjivati uz oprez jer ta stanja mogu pojačati osjetljivost na učinke vitamina D i povećati rizik od nuspojava i pri dozama nižima od preporučene. U tih bolesnika potrebno je pratiti razine kalcija u serumu i urinu.

Mjere opreza pri uporabi

Laboratorijske pretrage

Primjena ovog lijeka zahtjeva praćenje preliminarnog doziranja i opetovano praćenje kalcija u urinu i serumu da bi se izbjegao rizik predoziranja; od 1. do 3. mjeseca nakon početka liječenja, zatim obično svaka 3 mjeseca (kod duljeg liječenja):

- Potreban je prekid liječenja kod svakog serumskog kalcija većeg od 105 mg/l (2,62 mmol/l) na najmanje 3 tjedna
- Ukoliko je kalcij u urinu veći od 4 mg/kg/dan (0,1 mmol/kg/dan) treba preporučiti obilan unos tekućine (kod odraslih 2 litre niskomineralne vode dnevno), te prekinuti liječenje barem privremeno. Kod djece je normalna količina kalcija u urinu manja od 5 mg/kg/dan (0,125 mmol/kg/dan)

Cilj liječenja je postići koncentraciju 25-OH-D3 u rasponu 20-30 ng/ml.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži 34,60 mg propilenglikola u jednoj kapi, što odgovara 1,036 g/ml.

Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Srčani glikozidi

Kalcifediol može uzrokovati hiperkalcemiju, koja može pojačati inotropne učinke i toksičnost digoksina, što može dovesti do srčanih aritmija.

Tiazidni diuretici

Istodobna primjena tiazidnog diuretika (hidroklorotiazida) s dodacima vitamina D u bolesnika s hipoparatiroidizmom može dovesti do hiperkalcemije, koja može biti prolazna ili zahtijevati prekid liječenja analogima vitamina D.

Lijekovi koji smanjuju apsorpciju kalcifediola, poput kolestiramina, kolestipola ili orlistata, mogu umanjiti njegove učinke. Preporučuje se te lijekove primjenjivati s razmakom od najmanje 2 sata u odnosu na primjenu nadomjestaka vitamina D.

Parafinsko i mineralno ulje

Budući da su kalcifediol i njegovi metaboliti liposolubilni, lijek se može otopiti u parafinu te crijevna apsorpcija može biti smanjena. Preporučuje se koristiti druge vrste laksativa ili barem primjenjivati te lijekove s vremenskim odmakom.

Lijekovi koji vežu fosfate, poput magnezijevih soli

Budući da vitamin D utječe na prijenos fosfata u crijevima, bubrezima i kostima, može doći do hipermagnezijemije. Dozu lijekova koji vežu fosfate potrebno je prilagoditi sukladno koncentracijama fosfata u serumu.

CYP3A inhibitori

Inhibitori citokroma P450, kao što su ketokonazol, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin ili vorikonazol, mogu inhibirati enzime uključene u metabolizam vitamina D (CYP24A1 i CYP27B1) i mogu promijeniti razine kalcifediola u serumu. Može biti potrebna prilagodba doze lijeka Tryde, a koncentracije 25-hidroksivitamina D u serumu, intaktnog PTH i serumskog kalcija treba pažljivo pratiti ako bolesnik započne ili prekine terapiju snažnim inhibitorom CYP3A4.

Neki antibiotici, kao što su penicilin, neomicin i kloramfenikol, mogu povećati apsorpciju kalcija.

Vitamin D

Treba izbjegavati istodobnu primjenu bilo kojeg analoga vitamina D jer može doći do aditivnih učinaka i hiperkalcijemije.

Verapamil

Neka ispitivanja ukazuju na moguću inhibiciju antianginalnog učinka zbog njihova antagonističkog djelovanja.

Nadomjestci kalcija

Treba izbjegavati nekontroliran unos dodatnih pripravaka koji sadrže kalcij.

Fenitoin, fenobarbital, primidon i drugi induktori enzima

Induktori enzima mogu sniziti plazmatske koncentracije kalcifediola i inhibirati njegove učinke potičući njegov metabolizam u jetri.

Glukokortikoidi mogu oslabiti učinak vitamina D.

Kortikosteroidi

Suzbijaju učinke analoga vitamina D poput kalcifediola.

Interakcija s hranom i pićem

Treba uzeti u obzir unos hrane s dodatkom vitamina D jer može doći do aditivnih učinaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni kalcifediola u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). U trudnoći treba izbjegavati predoziranje vitaminom D jer ono može uzrokovati dugotrajnu hiperkalcijemiju koja kod djeteta može dovesti do poremećaja u tjelesnom i psihičkom razvoju, supralvularne aortne stenoze i retinopatije.

Primjena lijeka Tryde se ne preporuča tijekom trudnoće.

Dojenje

Kalcifediol se izlučuje u majčino mlijeko. Ovo je potrebno uzeti u obzir prilikom suplementacije dojenčeta D vitaminom. Rizik za novorođenče/dojenče se ne može isključiti. Primjena lijeka Tryde se ne preporuča tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o učinku kalcifediol hidrata na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tryde ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sljedeće navedene nuspojave povezane s lijekom uglavnom se pojavljuju u slučaju predoziranja.

Navedene su prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalosti se definiraju kao:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Slabost, umor, pospanost, glavobolja
	Rijetko	Vrtoglavica, mišićna slabost, poremećaj osjeta, hipotonija, smanjena reakcija na podražaje
Poremećaji srca	Rijetko	Sinkopa
	Manje često	Srčane aritmije
Poremećaji krvnih žila	Rijetko	Vaskularne kalcifikacije
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Povraćanje, proljev, suha usta, mučnina, konstipacija, poremećaji okusa, bolovi u trbuhu (grčevi), anoreksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hiperkalcemija, hiperfosfatemija, hipermagnezemija, dehidracija, metabolička alkalozna, hipervitaminoza D
Poremećaji endokrinog sustava	Manje često	Pankreatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Bolovi u kostima i mišićima, kalcifikacije u mekim tkivima
Poremećaji kože i potkožnog	Rijetko	Pruritus, eritem, ekfolijativni dermatitis

tkiva	Nepoznato	Urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Hiperkalciurija
	Manje često	Nefrokalcinoza, oštećena bubrežna funkcija (s poliurijom, polidipsijom, nokturijom i proteinurijom)
	Vrlo rijetko	Poliurija, nefrolitijaza, povećana razina ureje u krvi, ureteralni kamenci, hidronefroza
Poremećaji oka	Rijetko	Fotofobija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Malaksalost, kalcinoza, astenija, povišena tjelesna temperatura, poremećaji hoda, zimica
Pretrage	Rijetko	Gubitak tjelesne težine

U slučaju pojave nuspojava, potrebno je prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.*](#)**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Primjena vitamina D u visokim dozama ili tijekom dugih vremenskih razdoblja može prouzročiti hiperkalcijemiju, hiperkalciuriju, hiperfosfatemiju i zatajivanje bubrega. Neuropsihijatrijska manifestacija simptoma uključuje: poteškoće u koncentraciji, zbunjenost, apatiju, slabost, umor, depresiju, psihozu (u ekstremnim slučajevima stupor i komu).

Gastrointestinalni simptomi toksičnosti vitamina D uključuju: mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, gubitak apetita, polidipsiju, anoreksiju, konstipaciju, peptički ulkus i pankreatitis.

Kardiovaskularna manifestacija simptoma uključuje hipertenziju, skraćeni QT interval, elevaciju ST segmenta i bradiaritmiju sa srčanim blokom prvog stupnja na EKG-u.

Bubrežni simptomi predoziranja uključuju hiperkalciuriju kao najraniji znak, poliuriju, polidipsiju, dehidraciju, nefrokalcinozu i zatajenje bubrega.

Drugi simptomi uzrokovani hiperkalcemijom uključuju vrpčastu keratopatiju, gubitak sluha i bolnu pertiartikularnu kalcinozu.

U najtežim situacijama, gdje razina kalcija prelazi 12 mg/dl, mogu se javiti sinkopa, metabolička acidoza i koma.

Iako su simptomi predoziranja obično reverzibilni, može doći do zatajenja bubrega ili srca.

Liječenje

Liječenje toksičnosti vitamina D sastoji se od prekida suplementacije vitaminom D i smanjenja unosa kalcija hranom.

Preporuča se primjena izotonične otopine natrijeva klorida za ispravljanje dehidracije i vraćanje funkcije bubrega. Diuretici Henleove petlje mogu se dodati kada se volumen vrati i održi. U slučajevima produljene terapije natrijevim kloridom i diureticima Henleove petlje, važna je nadoknada izgubljenog natrija, kalija i klorida.

Terapija glukokortikoidima smanjuje razinu kalcija u plazmi smanjenjem apsorpcije kalcija u crijevu.

Antiresorptivna terapija uz upotrebu kalcitonina, bisfosfonata ili obe, mogu biti korisne u teškim slučajevima u kojima je hiperkalcijemija rezultat povećane osteoklastične resorpcije kosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: vitamin D i analozi, ATK oznaka: A11CC06

Mehanizam djelovanja

Kalcifediol (25-hidroksikolekalciferol) je prohormon aktivnog oblika vitamina D3, kalcitriola (1,25-dihidroksivitamin D3).

Za aktivaciju vitamina D3 nužan je metabolički proces u dva koraka: u jetri i bubrezima.

Za razliku od nutritivnog vitamina D, kalcifediol ne zahtijeva metabolizam u jetri. Cirkulirajući kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol) nastaje iz kalcifediola nakon konverzije u bubrezima pod djelovanjem enzima 25-hidroksikolekalciferol 1-hidroksilaze. Pretvorbu u 1,25-dihidroksikolekalciferol reguliraju njegova vlastita koncentracija, paratireoidni hormon i serumske koncentracije kalcija i fosfata.

Cirkulirajući kalcitriol veže se za receptor vitamina D u ciljnim tkivima (crijeva, kosti te moguće bubreg i paratireoidne žlijezde) i aktivira puteve koji reagiraju na vitamin D.

Kalcifediol je jači i brže djeluje od vitamina D3, ima kraći poluživot i bitan je za regulatornu funkciju parathormona na ravnotežu kalcija i fosfora.

Vitamin D povećava apsorpciju kalcija i fosfora u crijevima te poboljšava normalnu izgradnju i mineralizaciju kostiju djelujući na više razina:

U crijevima: povećava sposobnost apsorpcije kalcija i fosfora, povećava propusnost staničnih membrana i olakšava transformaciju alkalnih soli kalcija u topivije kisele soli.

U kostima: kalcitriol pospješuje izgradnju kostiju povisujući razine kalcija i fosfata te potičući djelovanje osteoblasta (poticanje mineralizacije).

U bubrezima: kalcitriol pospješuje tubularnu resorpciju kalcija.

U paratireoidnim žlijezdama: vitamin D inhibira lučenje paratireoidnog hormona.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kalcifediol ili 25-hidroksikolekalciferol, dobiven je sintezom, prvi je metabolit prirodnog vitamina D3, dobiven hidroksilacijom na ugljiku 25 vitamina D3 u jetri.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene kalcifediola maksimalne serumske koncentracije 25-OH-kolekalciferola postižu se nakon približno 4-8 sati.

Distribucija

Kalcifediol kruži krvotokom vezan za specifični α -globulin (DBP). Pohranjuje se u masno tkivo i mišiće tijekom duljih razdoblja. Pohrana u masno tkivo je manje značajna nego kod vitamina D, zbog njegove manje liposolubilnosti. Dokazana je enterohepatična cirkulacija.

Biotransformacija

Stvaranje kalcitriola iz kalcifediola katalizira enzim 1-alfa-hidroksilaza, odnosno CYP27B1, koji se nalazi u bubrezima i svim tkivima osjetljivima na vitamin D. Posredstvom enzima CYP24A1 u tim tkivima i kalcifediol i kalcitriol kataboliziraju se do neaktivnih metabolita.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije kalcifediol hidrata iznosi približno 18 do 21 dan, a izlučuje se prvenstveno putem žuči.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna i kronična primjena prekomjernih količina kalcifediola može uzrokovati hipervitaminozu D koja se očituje hiperkalcemijom u miša, štakora, kunića, psa, mačke i majmuna. Kao rezultat hipervitaminoze nastaje kalcifikacija mekih tkiva, najčešće bubrega i arterija.

Kalcifediol nema potencijalno mutageno ili kancerogeno djelovanje.

U ispitivanjima na životinjama (štakori, miševi, kunići) ustanovljena je teratogenost kod primjene visokih doza vitamina D (smanjenje rasta i malformacije fetusa). U dozama koje su ekvivalentne terapijskim dozama, kalcifediol nema teratogeno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol (E1520)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

Nakon prvog otvaranja bočice: 6 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml otopine u smeđoj staklenoj bočici (staklo tip III) s umetkom za kapanje (polietilen niske gustoće) i zatvaračem (polietilen visoke gustoće).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-054669440

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-.