

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Defevix 266 mikrogramov mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 266 mikrogramov monohydrátu kalcifediolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá mäkká kapsula obsahuje 5 mg etanolu, 22 mg sorbitolu (E420) a 1 mg žlti oranžovej (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

Oranžová, oválna mäkká želatínová kapsula, s veľkosťou 15 mm x 9 mm obsahujúca čiru tekutinu s nízkou viskozitou a bez obsahu častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba nedostatku vitamínu D (t. j. hladiny 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospelých.

Prevenia nedostatku vitamínu D u dospelých s identifikovanými rizikami, ako sú pacienti s malabsorpčným syndrómom, poruchou minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe (*chronic kidney disease mineral and bone disorder, CKD-MBD*) alebo inými identifikovanými rizikami.

Ako adjuvans na špecifickú liečbu osteoporózy u pacientov s nedostatkom vitamínu D alebo s rizikom nedostatku vitamínu D.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba nedostatku vitamínu D a prevencia nedostatku vitamínu D u pacientov s identifikovanými rizikami: jedna kapsula jedenkrát mesačne.

Ako adjuvans na špecifickú liečbu osteoporózy: jedna kapsula jedenkrát mesačne.

Po analytickom overení rozsahu nedostatku môžu byť u niektorých pacientov potrebné vyššie dávky. V týchto prípadoch nemá maximálna podaná dávka presiahnuť jednu kapsulu týždenne. Po stabilizácii plazmatických hladín 25(OH)D v požadovanom rozsahu, sa má liečba prerušiť alebo sa má frekvencia podávania znížiť.

Defevix sa nemá podávať s dennou frekvenciou.

Dávku, frekvenciu a trvanie liečby určí predpisujúci lekár s prihliadnutím na plazmatické hladiny 25(OH)D, typ a stav pacienta a ďalšie komorbidity, ako sú obezita, malabsorpčný syndróm, liečba kortikosteroidmi. Defevix sa odporúča, ak sa uprednostňuje podávanie lieku s časovým odstupom.

Sérové koncentrácie 25(OH)D sa majú sledovať po začatí liečby, zvyčajne po 3-4 mesiacoch.

Sila tohto lieku sa niekedy vyjadruje v medzinárodných jednotkách. Tieto jednotky nie sú zameniteľné s jednotkami používanými na vyjadrenie sily prípravkov s obsahom cholekalciferolu (vitamín D) (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Použitie Defevixu u pacientov s chronickým ochorením obličiek sa musí kombinovať s pravidelným monitorovaním hladín vápnika a fosforu v sére a prevenciou hyperkalcémie (pozri časť 4.4).

#### *Staršia populácia*

Medzi geriatrickými pacientmi a mladšími dospelými sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Defevixu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hyperkalcémia (vápnik v sére > 2,6 mmol/l) alebo hyperkalcúria
- Kalciová litiáza
- Hypervitaminóza D

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hyperkalcémia a hyperfosfatémia

Na dosiahnutie adekvátnej klinickej odpovede na perorálne podávanie monohydrátu kalcifediolu je potrebný aj primeraný príjem vápnika v potrave. Na kontrolu terapeutických účinkov sa preto okrem 25(OH)D majú monitorovať aj nasledovné parametre: vápnik, fosfor a alkalická fosfatáza v sére, ako aj vápnik a fosfor v moči počas 24 hodín. Nástupu hyperkalcémie zvyčajne predchádza pokles hladín alkalickej fosfatázy v sére. Po stabilizácii parametrov a pri udržiavacej liečbe pacienta sa majú pravidelne robiť vyššie uvedené stanovenia, najmä hladín 25(OH)D a vápnika v sére.

#### Porucha funkcie obličiek:

Má sa podávať opatrne. Použitie tohto lieku u pacientov s chronickým ochorením obličiek sa musí kombinovať s pravidelným monitorovaním hladín vápnika a fosforu v sére a prevenciou hyperkalcémie. Transformácia na kalcitriol prebieha v obličkách; preto v prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min.) môže dôjsť k veľmi významnému zníženiu farmakologických účinkov.

#### Srdcové zlyhávanie:

Vyžaduje sa osobitná opatrnosť. Hladina vápnika v sére pacienta sa má nepretržite monitorovať, najmä u pacientov užívajúcich srdcové glykozidy, pretože sa môže vyskytnúť hyperkalcémia a môžu sa objaviť arytmie. Na začiatku liečby sa odporúčajú stanovovania dvakrát týždenne.

#### Hypoparatyreóza:

1-alfa-hydroxyláza je aktivovaná parathormónom. Výsledkom je, že v prípade insuficiencie prístítnych teliesok sa môže aktivita kalcifediolu znížiť.

#### Obličkové kamene:

Má sa monitorovať kalcémia, pretože vitamín D zvyšuje absorpciu vápnika a situáciu môže zhoršiť. U týchto pacientov sa majú doplnky vitamínu D podávať len vtedy, ak prínosy prevažujú nad rizikami.

#### Predĺžená imobilizácia

U pacientov s predĺženou imobilizáciou môže byť na zabránenie vzniku hyperkalcémie potrebné znížiť dávku.

#### Sarkoidóza, tuberkulóza alebo iné granulomatózne ochorenia:

Má sa podávať opatrne, pretože tieto stavy vedú k vyššej citlivosti na účinok vitamínu D, ako aj k zvýšeniu rizika nežiaducich účinkov pri dávkach nižších, ako je odporúčaná dávka. U týchto pacientov je potrebné monitorovať koncentrácie vápnika v sére a moči.

#### Laboratórne vyšetrenia:

Interferencia s laboratórnymi vyšetreniami: kalcifediol môže interferovať so stanovením cholesterolu (metóda podľa Zlatkisa-Zaka), čo má za následok falošné zvýšenie hladín cholesterolu v sére.

#### *Upozornenia týkajúce sa pomocných látok*

Tento liek obsahuje 5 mg alkoholu (etanolu) v každej mäkkej kapsule. Množstvo v jednej kapsule tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje 22 mg sorbitolu v každej mäkkej kapsule.

Tento liek obsahuje žltú oranžovú (E-110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Medzinárodné jednotky (IU) sa nemajú používať na stanovenie dávky kalcifediolu, pretože to môže viesť k predávkovaniu. Namiesto toho sa má dodržiavať odporúčané dávkovanie uvedené v časti 4.2.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

- **Fenytoín, fenobarbital, primidón** a iné induktory enzýmov: induktory enzýmov môžu znižovať plazmatické koncentrácie kalcifediolu a potláčať jeho účinky vyvolaním jeho metabolizácie v pečeni. Z tohto dôvodu sa, so zohľadnením suplementácie, vo všeobecnosti odporúča monitorovať plazmatické hladiny 25-OH-D, ak sa kalcifediol podáva s antiepileptikami, ktoré sú induktormi CYP3A4.
- **Srdcové glykozidy:** Kalcifediol môže spôsobiť hyperkalcémiu, ktorá môže naopak zosilniť inotropné účinky digoxínu a jeho toxicitu a spôsobiť srdcové arytmie.
- Lieky, ktoré znižujú absorpciu kalcifediolu, ako sú **cholestyramín, kolestipol alebo orlistat**, môžu viesť k zníženiu účinkov. Pri podávaní týchto liekov a doplnkov vitamínu D sa odporúča odstup v intervale minimálne 2 hodín.
- **Parafín a minerálny olej:** Vzhľadom liposolubilitu kalcifediolu sa liek môže rozpustiť v parafíne a absorpcia v čreve sa môže znížiť. Odporúča sa používať iné typy laxatív alebo minimálne odstup medzi dávkami.
- **Tiazidové diuretiká:** U pacientov s hypoparatyreózou môže súbežné podávanie tiazidového diuretika (hydrochlórotiazid) s doplnkami vitamínu D viesť k hyperkalcémii, ktorá môže byť dočasná alebo si môže vyžadovať prerušenie liečby analógom vitamínu D.
- Niektoré antibiotiká, ako sú **penicilín, neomycín a chloramfenikol**, môžu zvýšiť absorpciu vápnika.
- **Látky viažuce fosfáty, ako sú horečnaté soli:** Keďže vitamín D má vplyv na transport fosfátov v čreve, obličkách a kostiach, môže sa vyskytnúť hypermagneziémia. Dávkovanie látok, ktoré sa viažu na fosfáty, sa má upraviť podľa koncentrácií fosfátov v sére.
- **Verapamil:** Niektoré štúdie preukazujú potenciálnu inhibíciu antianginózneho účinku v dôsledku antagonizmu ich účinkov.
- **Vitamín D:** Má sa zabrániť súbežnému podávaniu akéhokoľvek analógu vitamínu D, pretože môže dôjsť k aditívnym účinkom a hyperkalcémii.
- **Doplnky vápnika:** Má sa zabrániť nekontrolovanému príjmu ďalších prípravkov obsahujúcich vápnik.
- **Kortikosteroidy:** Pôsobia proti účinkom analógov vitamínu D, ako je kalcifediol.

### Interakcia s jedlom a nápojmi

Je potrebné zohľadniť potravu doplnenú o vitamín D, pretože sa môžu vyskytnúť aditívne účinky.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Neuskutočnili sa žiadne kontrolované štúdie s kalcifediolom u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Neužívajte tento liek počas gravidity.

### Dojčenie

Kalcifediol sa vylučuje do materského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Požitie vysokých dávok kalcifediolu matkou môže zapríčiniť vysoké hladiny kalcitriolu v mlieku a spôsobiť hyperkalciémiu u dojčiat.

Tento liek sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku monohydrátu kalcifediolu na fertilitu.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kalcifediol, monohydrát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Frekvencie sú priradené nasledovne: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky súvisiace s vitamínom D sa spájajú so zvýšenými hladinami vápnika, ktoré sa môže vyskytnúť pri nadmernom príjme vitamínu D, t.j. v súvislosti s predávkovaním alebo dlhodobou liečbou. Dávky analógov vitamínu D potrebné na hypervitaminózu sa značne medzi jedincami líšia. Nežiaduce reakcie v dôsledku zvýšených hladín vápnika sa môžu objaviť na začiatku alebo v neskoršom štádiu (pozri časť 4.9 Predávkovanie).

### Imunitný systém

Neznáma frekvencia (z dostupných údajov): Reakcie z precitlivenosti (ako sú anafylaxia, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém/lokálny opuch a erytém).

### Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáma frekvencia (z dostupných údajov): Hyperkalciémia a hyperkalciúria.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy:

Podávanie vitamínu D vo vysokých dávkach alebo dlhé obdobia môže spôsobiť hyperkalciémiu, hyperkalciúriu, hyperfosfatémiu a zlyhanie obličiek. Ako prvé symptómy predávkovania sa môžu prejaviť

slabosť, únava, ospalosť, bolesť hlavy, anorexia, sucho v ústach, kovová chuť, nevoľnosť, vracanie, kŕče v bruchu, polyúria, polydipsia, nyktúria, zápcha alebo hnačka, závraty, tinitus, ataxia, vyrážka, hypotónia (najmä u detí), bolesť svalov alebo kostí a podráždenosť.

Medzi neskoršie symptómy hyperkalcémie patria nasledovné: nádcha, svrbenie, znížené libido, nefrokalcinóza, zlyhanie obličiek, osteoporóza u dospelých, spomalenie rastu u detí, strata telesnej hmotnosti, anémia, konjunktivitída s kalcifikáciou, fotofóbia, pankreatitída, zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi (*blood urea nitrogen, BUN*), albuminúria, hypercholesterolémia, zvýšené transaminázy (SGOT a SGPT), hypertermia, generalizovaná vaskulárna kalcifikácia, kŕče, kalcifikácia mäkkých tkanív. Zriedkavo sa u pacientov môže vyvinúť hypertenzia alebo psychotické symptómy; môže sa znížiť sérová alkalická fosfatáza; srdcové arytmie môže vyvolať nerovnováha elektrolytov spolu so stredne ťažkou acidózou.

V najväznejších prípadoch, keď hladina vápnika v sére prekročí 3 mmol/l, môže dôjsť k synkope, metabolickej acidóze a kóme. Hoci sú symptómy predávkovania zvyčajne reverzibilné, predávkovanie môže viesť k zlyhaniu obličiek alebo srdca.

Je potvrdené, že sérové hladiny 25-OH-cholecalciferolu nad 375 nmol/l sa môžu spájať so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov.

Pre tento druh predávkovania je charakteristické zvýšenie vápnika, fosfátu, albumínu a dusíka močoviny v krvi, ako aj cholesterolu a krvných transamináz.

#### Liečba:

Liečba predávkovania monohydrátom kalcifediolu pozostáva z:

1. Ukončenie liečby (monohydrátom kalcifediolu) a akýmkoľvek podávaným doplnkom vápnika.
2. Dodržiavanie diéty s nízkym obsahom vápnika. Na zvýšenie vylučovania vápnika sa odporúča podanie veľkých objemov tekutín perorálne aj parenterálne. Ak je to potrebné, podajú sa steroidy a vyvolá sa forsírovaná diuréza so slučkovými diuretikami, ako je furosemid.
3. Ak došlo k požitiu v predchádzajúcich 2 hodinách, odporúča sa vyprázdenie žalúdka a nútené vracanie. Ak vitamín D už prešiel cez žalúdok, možno podať laxatívum (parafín alebo minerálny olej). Ak sa vitamín D už vstrebal, možno vykonať hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu s dialyzačným roztokom bez obsahu vápnika.

Hyperkalcémia spôsobená dlhodobým podávaním monohydrátu kalcifediolu pretrváva približne 4 týždne po prerušení liečby. Prejavy a symptómy hyperkalcémie sú zvyčajne reverzibilné. Kalcifikácia spôsobená dlhodobou hyperkalcémiou môže spôsobiť závažné zlyhanie obličiek alebo srdca a skončiť fatálne.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vitamín D a analógy, ATC kód: A11CC06

#### Mechanizmus účinku

Vitamín D má dve hlavné formy: D2 (ergokalciferol) a D3 (cholecalciferol). Vitamín D3 sa syntetizuje v koži po vystavení slnečnému žiareniu (ultrafialovému žiareniu) a získava sa zo stravy. Vitamín D3 musí prejsť dvojstupňovým metabolickým procesom, aby sa stal aktívnym; prvý krok sa odohráva v mikrozomálnej frakcii pečene, kde prebieha hydroxylácia vitamínu D v polohe 25 (25-hydroxycholecalciferol alebo kalcifediol); druhý krok prebieha v obličkách, kde vplyvom aktivity enzýmu 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylázy vzniká 1,25-dihydroxycholecalciferol alebo kalcitriol; konverzia na 1,25-dihydroxycholecalciferol je regulovaná jeho vlastnou koncentráciou, parathormónom (PTH) a koncentráciou vápnika a fosfátu v sére. Vyskytujú sa aj iné metabolity s neznámou funkciou. 1,25-dihydroxycholecalciferol sa transportuje z obličiek do cieľových tkanív (čreva, kosti a prípadne obličky a prítitných teliesok) väzbou na špecifické plazmatické proteíny.

### Farmakodynamické účinky

Vitamín D zvyšuje vstrebávanie vápnika a fosforu v čreve a zlepšuje normálnu tvorbu a mineralizáciu kostí a pôsobí na troch úrovniach:

Črevo: Vitamín D zvyšuje vstrebávanie vápnika a fosforu v tenkom čreve. Kosť: kalcitriol zvyšuje tvorbu kostí zvýšením hladín vápnika a fosfátu a stimuluje činnosť osteoblastov.

Obličky: kalcitriol zvyšuje tubulárnu reabsorpciu vápnika.

Prištítna telieska: vitamín D potláča sekréciu parathormónu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť monohydrátu kalcifediolu v dávke 266 mikrogramov mäkké kapsuly sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií so ženami po menopauze s hladinami 25(OH)D v sére < 50 nmol/l. Bolo randomizovaných 303 osôb a 298 zodpovedalo požiadavke populácii so zámerom liečiť. Pacientky sa liečili monohydrátom kalcifediolu v dávke 266 mikrogramov/mesiac (N=200) alebo cholekalciferolom (N=98) v dávke 625 mikrogramov/mesiac (25 000 IU). V skupine s kalcifediolom dostávalo liečbu 4 mesiace 98 pacientok, zvyšné pacientky (N=102) a skupina s cholekalciferolom dostávali liečbu 12 mesiacov.

Po 1 mesiaci dosiahlo 13,5 % pacientok liečených monohydrátom kalcifediolu hladiny 25(OH)D vyššie ako 30 ng/ml (75 nmol/l) a po 4 mesiacoch sa toto percento zvýšilo na 35 %. Najvyššie hladiny 25(OH)D s monohydrátom kalcifediolu sa dosiahli po 4 mesiacoch liečby, čo poukazuje na nekumulatívny účinok.

Nižšie uvedená tabuľka ukazuje zvýšenie koncentrácie 25(OH)D oproti východiskovej hodnote v ng/ml, vo forme priemerných hodnôt (SD).

	<b>Kalcifediol 266 µg</b>	<b>Cholekalciferol 625 µg</b>
<b>Východisková hodnota</b>	12,8 (3,9)	13,2 (3,7)
<i>Zvýšenie oproti východiskovej hodnote:</i>		
<b>1. mesiac</b>	9,7 (6,7)	5,1 (3,5)
<b>4. mesiac</b>	14,9 (8,1)	9,9 (5,7)
<b>12. mesiac</b>	11,4 (7,4)	9,2 (6,1)

\* Výsledky sú uvedené ako priemer (SD)

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Kalcifediol, monohydrát sa dobre vstrebáva v čreve, približne 75-80 % sa absorbuje týmto procesom. Po perorálnom podaní kalcifediolu sa maximálna sérová koncentrácia 25-OH-cholekalciferolu dosiahne približne po 4 hodinách.

### Biotransformácia

Tvorbu kalcitriolu z kalcifediolu katalyzuje enzým 1-alfa-hydroxyláza, CYP27B1, ktorý sa nachádza v obličkách a vo všetkých tkanivách citlivých na vitamín D. CYP24A1, ktorý sa nachádza v týchto tkanivách, katabolizuje kalcifediol aj kalcitriol na neaktívne metabolity.

### Distribúcia

Kalcifediol cirkuluje v krvi naviazaný na špecifický  $\alpha$ -globulín (DBP). Dlhodobu sa uchováva v tukovom tkanive a svaloch. Ukladanie v tukovom tkanive je menej významné ako je pri vitamíne D, z dôvodu jeho nižšej rozpustnosti v lipidoch.

### Eliminácia

Polčas rozpadu monohydrátu kalcifediolu je približne 18 až 21 dní a primárne sa vylučuje žľou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Vysoké dávky vitamínu D (4 až 15-násobok odporúčanej dávky u ľudí) sa u zvierat potvrdili ako teratogénne, no existuje len málo štúdií u ľudí. Vitamín D môže spôsobiť hyperkalcémiu u tehotných žien, čo môže mať za následok vznik syndrómu supraavalválnej aortálnej stenózy, retinopatie a mentálneho postihnutia u dojčiat a novorodencov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý etanol  
triacylglyceroly so stredným dlhým reťazcom  
želatína  
glycerol  
sorbitol (70 %) (E-420)  
oxid titaničitý (E171)  
žlt' oranžová (E-110)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tento liek je balený v PVC/PVDC-Alu blistroch obsahujúcich 1, 2, 3, 5 alebo 10 kapsúl. Blistre sú balené v papierovej škatuľke.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlín  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0090/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023