

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DETRITIN, 4000 IU, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg Cholekalcyferolu, proszku, co odpowiada 0,100 mg (4000 IU) Cholekalcyferolu (witamina D3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: produkt leczniczy zawiera 7 mg sacharozy w każdej tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru witaminy D (np. osteomalacja, osteoporoza) u osób dorosłych z otyłością (wskaźnik masy ciała [ang. *body mass index*, BMI] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pc.).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru witaminy D u osób dorosłych z otyłością

Zazwyczaj zalecana dawka to 4000 IU na dobę, w miesiącach od października do kwietnia lub przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona efektywna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich (patrz punkt 4.4).

Nie należy stosować produktu leczniczego dłużej niż jest to zalecane lub w większych dawkach, jak również nie należy stosować jednocześnie innych leków, suplementów diety ani innego rodzaju środków spożywczych zawierających witaminę D (cholekalcyferol), kalcitriol lub inne metabolity i analogi witaminy D bez konsultacji z lekarzem. Lekarz może zalecić pomiar stężenia 25(OH)D w surowicy krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt ten ze względu na dawkę 4000 IU cholekalcyferolu jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dla tej grupy pacjentów są dedykowane produkty lecznicze o mniejszej mocy.

Kobiety w ciąży

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produktu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek bez kontroli lekarza, patrz punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (cholekalcyferol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia.
- Hiperkalcjuria.
- Hiperwitaminoza D.
- Choroby i (lub) stany prowadzące do hiperkalcemii i (lub) hiperkalcjirii.
- Kamica nerkowa.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Rzekoma niedoczynność przytarczyc (zapotrzebowanie na witaminę D może być obniżone z powodu okresów prawidłowej wrażliwości na tę witaminę, prowadzących do przedawkowania). W tym przypadku dostępne są pochodne witaminy D łatwiejsze do kontrolowania.
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.
- Ciąża i karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Na całkowitą dawkę witaminy D u pacjentów składa się zawartość witaminy D w innych przyjmowanych produktach leczniczych i spożywanych pokarmach bogatych w witaminę D oraz witamina wytwarzana przez organizm w wyniku ekspozycji na promieniowanie słoneczne. W Polsce dostateczna ekspozycja na światło słoneczne jest możliwa tylko w okresie od maja do września i wymaga co najmniej 15-minutowego przebywania na słońcu dziennie w godzinach od 10.00 do 15.00, z odkrytymi przedramionami i podudziami, bez używania kremów z filtrami UV. Dodatkowe dawki witaminy D lub wapnia mogą być stosowane wyłącznie pod nadzorem lekarza. W takich przypadkach należy kontrolować stężenia wapnia w surowicy i w moczu.

Podczas długotrwałego stosowania kalcyferolu należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu oraz czynność nerek poprzez pomiar stężenia kreatyniny w surowicy. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz przy jednoczesnym leczeniu glikozydami nasercowymi lub lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.5), a także w przypadku hiperfosfatemii oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kamicy nerkowej.

W przypadku hiperkalciurii (gdy dobowe wydalanie wapnia z moczem przekroczy 300 mg (7,5 mmol) /24 godziny) lub oznak zaburzeń czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

Witaminę D należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W tym przypadku monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów jest konieczne, jak również należy wziąć pod uwagę ryzyko uwapnienia tkanek miękkich.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek witamina D w postaci cholekalcyferolu nie jest odpowiednio metabolizowana i należy zastosować inne związki chemiczne witaminy D.

Produktu leczniczego DETRITIN nie należy stosować w przypadku rzekomej niedoczynności przytarczyc (zapotrzebowanie na witaminę D może być zmniejszone z powodu okresów prawidłowej wrażliwości na witaminę D, prowadząc do ryzyka długotrwałego przedawkowania). W takim przypadku dostępne są pochodne witaminy D łatwiejsze do kontrolowania.

DETRITIN należy stosować z ostrożnością u pacjentów z sarkoidozą ze względu na ryzyko zwiększonego metabolizmu witaminy D do jej czynnej postaci. Należy regularnie kontrolować u tych pacjentów stężenie wapnia we krwi i w moczu.

Podczas jednoczesnego przyjmowania innych preparatów zawierających witaminę D i (lub) leków lub pokarmów zawierających wapń (np. mleko) istnieje ryzyko wystąpienia hiperkalcemii i zespołu mleczno-alkalicznego z następowym zaburzeniem czynności nerek. U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz czynność nerek.

Produkty lecznicze działające przez hamowanie resorpcji kości zmniejszają ilość wapnia pochodzącego z kości. W celu uniknięcia tego zjawiska bez przerywania leczenia lekami zwiększającymi tworzenie kości, konieczne jest stosowanie witaminy D i zapewnienie odpowiedniego stężenia wapnia.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sacharoza

Produkt leczniczy DETRITIN zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwdrgawkowe i barbiturany

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. fenytoina) lub barbituranów i prawdopodobnie innych leków, które indukują enzymy wątrobowe, może zmniejszać działanie witaminy D3 poprzez jej dezaktywację metaboliczną.

Ryfampicyna

Ryfampicyna może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu poprzez indukcję enzymów wątrobowych.

Izoniazyd

Izoniazyd może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu poprzez zahamowanie jego aktywacji metabolicznej.

Wymienniki jonowe, środki przeczyszczające, orlistat

Leki, które powodują zaburzenia wchłaniania tłuszczu, np. orlistat, parafina ciekła lub kolestyramina, mogą zmniejszyć wchłanianie witaminy D w przewodzie pokarmowym.

Aktynomycyna i imidazole

Lek cytotoksyczny – aktynomycyna i imidazolowe leki przeciwgrzybicze zaburzają aktywność witaminy D3 poprzez hamowanie przemiany 25-hydroksycholekalcyferolu do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu dokonywanej w nerkach przez enzym 1-hydrolazę 25-hydroksywitaminy D.

Glikokortykosteroidy

Ze względu na zwiększenie metabolizmu witaminy D3, jej działanie może być osłabione.

Diuretyki tiazydowe

Jednoczesne podawanie pochodnych benzotiadiazyny (diuretyki tiazydowe) zwiększa ryzyko hiperkalcemii, poprzez zmniejszenie wydalania wapnia przez nerki. Dlatego należy kontrolować stężenie wapnia w osoczu i w moczu.

Metabolity lub analogi witaminy D

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z metabolitami lub analogami witaminy D.

Glikozydy nasercowe

Doustne podawanie witaminy D3 może nasilać działanie i toksyczność naparstnicy w wyniku zwiększenia stężenia wapnia (ryzyko arytmii serca). U pacjentów należy przeprowadzać badania EKG oraz monitorować stężenie wapnia w osoczu i w moczu, a także w razie potrzeby – stężenie digoksyny lub digitoksyny w osoczu.

Leki zobojętniające zawierające glin (stosowane w leczeniu nadkwaśności żołądka)

Leki te przyjmowane razem z lekiem DETRITIN mogą zwiększać stężenie glinu we krwi, zwiększając ryzyko toksycznego działania glinu na kości.

Leki zobojętniające zawierające magnez

Leki te, gdy są stosowane równocześnie z lekiem DETRITIN, mogą zwiększać stężenie magnezu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

DETRITIN jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

W okresie ciąży leki zawierające witaminę D3 należy przyjmować jedynie wtedy, gdy istnieje wyraźne wskazanie medyczne i tylko w dawce niezbędnej do usunięcia jej niedoboru.

Karmienie piersią

DETRITIN jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania nie wykazały wpływu cholekalcyferolu na rozrodczość i płodność. Możliwy stosunek korzyści do ryzyka u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

DETRITIN nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkalcemia, hiperkalciuria		
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka i pokrzywka	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Ostre i przewlekłe przedawkowanie witaminy D3 może prowadzić do hiperkalcemii, która może się utrzymywać i w niektórych przypadkach zagrażać życiu. Objawy są mało specyficzne i mogą obejmować zaburzenia rytmu serca, pragnienie, odwodnienie, osłabienie i zaburzenia świadomości.

Ponadto przewlekłe przedawkowanie może prowadzić do odkładania się wapnia w naczyniach krwionośnych i tkankach.

Poza zwiększeniem stężenia fosforu w surowicy i w moczu, przedawkowanie może prowadzić do zespołu hiperkalcemii, a w konsekwencji do odkładania się wapnia w tkankach, zwłaszcza w nerkach (kamica nerkowa, wapnica nerek, niewydolność nerek), a także w naczyniach krwionośnych.

Objawy zatrucia są mało specyficzne i przejawiają się w postaci nudności, wymiotów, początkowej częstej biegunki prowadzącej do zaparć, braku apetytu, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni, bólu stawów, osłabienia mięśni i uporczywej senności, zaburzeń rytmu serca, azotemii, nadmiernego pragnienia i wielomoczu oraz (w fazie schyłkowej) do odwodnienia. Na ogół w badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperkalcemię, hiperkalciurię oraz zwiększone stężenie 25-hydroksykalcysterolu w surowicy.

Leczenie

Objawy przewlekłego przedawkowania witaminy D mogą wymagać zastosowania wymuszonej diurezy, a także podania glikokortykosteroidów i kalcytoniny.

W razie przedawkowania konieczne jest podjęcie działań terapeutycznych mających na celu wyrównanie hiperkalcemii utrzymującej się przez dłuższy czas i w niektórych przypadkach zagrażającej życiu.

Przed wszystkim należy odstawić witaminę D; przywrócenie prawidłowego stężenia wapnia we krwi po zatruciu witaminą D zajmuje kilka tygodni.

W zależności od stopnia zaawansowania hiperkalcemii należy stosować dietę ubogą w wapń lub dietę bezwapniową, przyjmować duże ilości płynów, stosować wymuszoną diurezę z użyciem furosemidu oraz podawać glikokortykosteroidy i kalcytoninę.

W przypadku prawidłowej czynności nerek, można zmniejszyć stężenie wapnia, przeprowadzając infuzję izotonicznego roztworu NaCl (3-6 litrów w ciągu 24 godzin) z dodatkiem furosemidu, a w niektórych sytuacjach edetynianem sodu w ilości 15 mg/kg masy ciała/godzinę, stale kontrolując stężenia wapnia i monitorując zapis EKG. W przypadku oligoanurii konieczna jest hemodializa (dializa bezwapniowa).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D, cholekalcyferol
Kod ATC: A11CC05

Mechanizm działania

Cholekalcyferol (witamina D₃) powstaje w skórze pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UV z 7-dehydrocholesterolu, który jest przekształcany do biologicznie aktywnej postaci (1,25-dihydroksycholekalcyferolu) w dwóch etapach hydroksylacji: najpierw w wątrobie (w pozycji 25), a następnie w nerkach (w pozycji 1). 1,25-dihydroksycholekalcyferol wraz z parathormonem i kalcytoniną odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Działanie farmakodynamiczne

Witamina D₃ w swojej aktywnej postaci pobudza wchłanianie wapnia w jelitach, wbudowanie wapnia do osseiny i uwalnianie wapnia z tkanki kostnej. W jelicie cienkim sprzyja szybkiemu i opóźnionemu wchłanianiu wapnia. Stymuluje również bierny i aktywny transport fosforanów. W nerkach hamuje wydalanie wapnia i fosforanów poprzez promowanie wchłaniania kanalikowego. Wytwarzanie parathormonu (PTH) w przytarczycach jest bezpośrednio hamowane przez biologicznie aktywną postać cholekalcyferolu. Wydzielanie PTH jest dodatkowo hamowane przez zwiększenie wchłaniania wapnia w jelicie cienkim pod wpływem biologicznie czynnej witaminy D₃.

Na podstawie sposobu wytwarzania, regulacji fizjologicznej i mechanizmu działania tzw. witamina D₃ uznawana jest za prekursora hormonów steroidowych. Oprócz fizjologicznego wytwarzania w skórze, cholekalcyferol może być dostarczany w żywności lub w postaci produktów leczniczych. Tym ostatnim sposobem można doprowadzić do przedawkowania lub zatrucia, ponieważ pominięte jest fizjologiczne hamowanie syntezy witaminy D w skórze.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dawki mniejsze niż 800 j.m. są wystarczające dla utrzymania właściwej suplementacji witaminy D, jednakże nie są wystarczające dla leczenia niedoborów witaminy D.

Podawanie raz w tygodniu/raz w miesiącu całkowitej dawki tygodniowej/miesięcznej skutkuje tym samym co podawanie codzienne ze względu na właściwości farmakokinetyczne witaminy D (patrz punkt 5.2). Tym niemniej większość danych z randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczy codziennego dawkowania.

Objawy toksyczności witaminy D obserwowane są bardzo rzadko. Związane są one z hiperkalcemią oraz hiperkalciurią i mogą wystąpić przy niekontrolowanej, nadmiernej podaży witaminy prowadzącej do osiągnięcia stężeń 25(OH)D powyżej 150–200 ng/mL.

Wyjątek stanowią pacjenci z nadwrażliwością na witaminę D, w tym z idiopatyczną hiperkalcemią niemowląt, zespołem Williamsa-Beurena, z chorobami ziarniniakowymi i niektórymi chłoniakami. Nadwrażliwość na witaminę D może wynikać z upośledzenia katabolizmu kalcydiołu i kalcytriolu lub nadmiernej – niekontrolowanej przez sprzężenie zwrotne – syntezy kalcytriolu (lokalnej lub systemowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rozpuszczalna w tłuszczach witamina D3 jest wchłaniana w jelicie cienkim w obecności kwasów żółciowych z pomocą miceli i przedostaje się do krwi poprzez układ chłonny.

Dystrybucja

Po wchłonięciu witamina D3 dociera do krwi jako część chylomikronu. Witamina D3 jest szybko dystrybuowana, w większości do wątroby, gdzie jest metabolizowana do 25-hydroksywitaminy D3 jako głównej postaci. Mniejsze ilości są dystrybuowane do tkanki tłuszczowej, gdzie jest magazynowana jako witamina D3 i stopniowo uwalniana do krążenia. Krążąca witamina D3 jest związana z białkiem wiążącym witaminę D.

Metabolizm

Witamina D3 jest szybko metabolizowana poprzez hydroksylację w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D3 i następnie metabolizowana w nerkach do 1,25-dwuhydroksywitaminy D3, która jest postacią czynną biologicznie. Dalsza hydroksylacja ma miejsce przed wydalaniem. Niewielki procent witaminy D3 podlega przed wydalaniem glukuronidacji.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej cholekalcyferolu, maksymalne stężenia głównej postaci magazynowanej – 25(OH)D3 są osiągane po około tygodniu. 25(OH)D3 jest następnie powoli wydalany z okresem półtrwania w surowicy wynoszącym około 50 dni. Po przyjęciu dużych dawek witaminy D, stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy może być zwiększone przez kilka miesięcy.

Eliminacja

Witamina D3 i jej metabolity są wydalane z kałem i z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa produktu poza danymi podanymi w pozostałych sekcjach charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Cholekalcyferol, proszek o składzie:

Cholekalcyferol
Sodu askorbinian
all-rac- α -tokoferol
Skrobia modyfikowana kukurydziana
Sacharoza
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Krzemionka koloidalna bezwodna

Substancje pomocnicze:

Celuloza mikrokrystaliczna (Typ 102)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka AquaPolish P white 014.95 MS o składzie:

Hypromeloza 15 mPa.s
Hypromeloza 6 mPa.s
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Hydroksypropyloceluloza 100 mPa·s

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 15, 30, 60, 90 lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Natur Produkt Pharma Sp. z o.o.,
ul. Podstoczysko 30
07-300 Ostrów Mazowiecka

8. NUMER POZWOLENIA

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**