

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANNEXO, 30 000 IU, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ANNEXO, 30 000 IU, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg koncentratu cholekalcyferolu (w postaci proszku) (co odpowiada 750 mikrogramom cholekalcyferolu = 30 000 IU witaminy D₃).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 171 mg laktozy jednowodnej i 52,5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

ANNEXO 30 000 IU: okrągłe żółte tabletki o wymiarach około 5,5 x 13,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie niedoboru witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy < 10 ng/mL) u dorosłych
- Zapobieganie niedoborowi witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy < 10 ng/mL) u osób dorosłych ze zidentyfikowanym ryzykiem, gdy przestrzeganie zaleceń terapeutycznych nie jest osiągnięte poprzez codzienne podawanie małych dawek cholekalcyferolu

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie powinno być ustalane przez lekarza indywidualnie w zależności od stopnia koniecznej suplementacji witaminy D.

- Zapobieganie niedoborom witaminy D (u osób dorosłych, gdy nie udaje się osiągnąć zgodności terapeutycznej przy codziennych dawkach cholekalcyferolu):
1 tabletki miesięcznie.
- Leczenie niedoboru witaminy D:
1 tabletki tygodniowo przez okres do 4-10 tygodni.

Po pierwszym miesiącu należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej, w zależności od pożądanego stężenia 25—hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) w surowicy, ciężkości choroby i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Dawkę należy dostosować w zależności od pożądanego stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) w surowicy, ciężkości choroby i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W większości przypadków zaleca się, aby nie przekraczać skumulowanej dawki 300 000 IU podczas leczenia, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Alternatywnie można postępować zgodnie z krajowymi zaleceniami dawkowania w leczeniu niedoboru witaminy D.

Zaburzenia czynności nerek: Witamina D może być podawana pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, z zachowaniem ostrożności. W takim przypadku konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów oraz należy wziąć pod uwagę ryzyko zwapnienia tkanek miękkich.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek witamina D w postaci cholekalcyferolu nie jest prawidłowo metabolizowana i należy stosować inne formy witaminy D. U tych pacjentów produkt leczniczy ANNEXO jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Przed rozpoczęciem terapii witaminą D nawyki żywieniowe pacjenta muszą zostać ocenione przez lekarza prowadzącego pod kątem zawartości witaminy D w niektórych wzbogaconych produktach spożywczych.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego ANNEXO nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat

Ciąża i karmienie piersią:

Produktu leczniczego ANNEXO nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią

Sposób podawania

Produkt leczniczy ANNEXO może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Choroby lub stany organizmu powodujące hiperkalcemię i/lub hiperkalciurię
- Kamica wapniowa nerek, nefrokalcynoza
- Ciężka niewydolność nerek
- Hiperwitaminoza D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia dawka powinna być ustalana indywidualnie dla pacjentów poprzez regularne kontrolowanie stężenia wapnia w osoczu.

Monitorowanie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy jest zalecane w przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami oraz u osób w podeszłym wieku (>70 lat), w przypadku leczenia witaminą D z zastosowaniem dawki nasycającej, konieczne jest również regularne sprawdzanie stężenia 25(OH)D w surowicy.

Podczas długotrwałego leczenia dawką równoważną dawce dobowej, przekraczającą 1000 IU witaminy D należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, wydalanie wapnia z moczem oraz czynność nerek poprzez pomiar stężenia kreatyniny w surowicy. Monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku, którzy jednocześnie przyjmują glikozydy nasercowe lub leki

moczopędne (patrz punkt 4.5), w przypadku hiperfosfatemii, a także u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kamicy.

W przypadku hiperkalcemii (przekraczającej 300 mg (7,5 mmol)/24 godziny) lub objawów zaburzeń czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

Witamina D może być podawana pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, przy zachowaniu ostrożności. W takim przypadku konieczne jest monitorowanie poziomu wapnia i fosforanów oraz należy wziąć pod uwagę ryzyko zwapnienia tkanek miękkich. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek witamina D w postaci cholekalcyferolu nie jest prawidłowo metabolizowana i należy stosować inne formy witaminy D. U takich pacjentów produkt leczniczy ANNEXO jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

Produktu leczniczego ANNEXO nie należy przyjmować, jeśli u pacjentów występuje rzekoma niedoczynność przysadczycy (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.

Produkt leczniczy ANNEXO powinien być ostrożnie podawany pacjentom z sarkoidozą ze względu na ryzyko zwiększonej przemiany witaminy D do jej aktywnej postaci. U tych pacjentów należy regularnie monitorować stężenie wapnia we krwi i moczu.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innym produktem leczniczym zawierającym witaminę D, należy wziąć pod uwagę znajdującą się w nim zawartość witaminy D. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów multiwitaminowych i suplementów diety zawierających witaminę D. Dotyczy to również metabolitów lub analogów witaminy D.

Podczas terapii witaminą D pacjenci powinni w razie potrzeby otrzymywać suplementację wapnia.

Produkt leczniczy zawiera laktozę: Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego ANNEXO nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi wapń podawanymi w dużych dawkach może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkalcemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia z moczem. Regularne monitorowanie stężenia wapnia w surowicy jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania z diuretykami tiazydowymi lub z produktami zawierającymi wapń przyjmowanymi w dużych dawkach ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii.

Działanie naparstnicy i innych glikozydów nasercowych może być nasilone przy doustnym podawaniu wapnia w połączeniu z witaminą D. Konieczny jest ścisły nadzór medyczny oraz jeśli to konieczne, monitorowanie EKG i stężenia wapnia.

Kortykosteroidy podawane ogólnie hamują wchłanianie wapnia. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może zniwelować działanie witaminy D.

- Ketokonazol może hamować zarówno syntetyczne, jak i kataboliczne enzymy witaminy D. Zmniejszenie stężenia endogennej witaminy D w surowicy obserwowano po podawaniu przez tydzień zdrowym mężczyznom ketokonazolu w dawce od 300 mg/dobę do 1200 mg/dobę. Nie przeprowadzono jednak badań *in vivo* interakcji ketokonazolu z witaminą D.
- Ryfampicyna może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu ze względu na indukcję enzymów wątrobowych.
- Isoniazyd może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu ze względu na hamowanie metabolicznej aktywacji cholekalcyferolu.
- Środek cytotoksyczny aktynomycyna i imidazolowe leki przeciwgrzybicze zakłócają aktywność witaminy D poprzez hamowanie przemiany 25-hydroksywitaminy D do 1,25-dihydroksywitaminy D przez enzym nerkowy- 1-hydroksylazę 25-hydroksywitaminy D.
- Produkty zawierające magnez (takie jak leki zobojętniające sok żołądkowy) nie mogą być przyjmowane podczas leczenia witaminą D ze względu na ryzyko hipermagnezemii.
- Leki przeciwdrgawkowe, hydantoina, barbiturany lub prymidon mogą zmniejszać działanie witaminy D ze względu na aktywację układu enzymów mikrosomalnych.

Jednoczesne leczenie żywicami jonowymiennymi (np. kolestyraminą) lub środkami przeczyszczającymi (np. olejem parafinowym) może zaburzać wchłanianie witaminy D.

Leczenie orlistatem może zmniejszać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy D.

Produkty zawierające fosfor stosowane w dużych dawkach, podawane jednocześnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hiperfosfatemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu leczniczego ANNEXO nie należy stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią ze względu na brak danych klinicznych. W razie potrzeby witamina D może być podawana w czasie ciąży w mniejszych dawkach

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania cholekalcyferolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Niedobór witaminy D jest szkodliwy dla matki i dziecka. Należy jednak unikać przedawkowania witaminy D w czasie ciąży, ponieważ przedłużająca się hiperkalcemia może prowadzić do upośledzenia fizycznego i umysłowego, nadzastawkowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka.

Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania pojedynczych dawek tygodniowych lub miesięcznych w okresie ciąży: dlatego nie należy stosować tabletek powlekanych ANNEXO 30 000 IU w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Witamina D i jej metabolity przenikają do mleka matki. Należy to wziąć pod uwagę przy podawaniu dziecku dodatkowej witaminy D. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u niemowląt.

Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania tygodniowych lub miesięcznych skumulowanych dawek pojedynczych w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu cholekalcyferolu na płodność.

Jednakże nie oczekuje się, by prawidłowe stężenia endogennej witaminy D miały niepożądany wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych danych dotyczących negatywnego wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości podano według następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia serca	
Arytmia serca	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból brzucha	Nieznana
Zaparcia	Nieznana
Nudności	Nieznana
Wymioty	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zmęczenie	Nieznana
Pragnienie	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Jadłowstręt	Nieznana
Hiperkalcemia	Niezbyt często
Hiperkalciuria	Niezbyt często
Polidypsja	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból kości	Nieznana
Oslabienie mięśni	Nieznana

Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	
Splątanie	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zwapnienie w nerkach	Nieznana
Kamienie nerkowe	Nieznana
Wielomocz	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd	Rzadko
Wysypka	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko

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

Przedawkowanie produktu może powodować hiperwitaminozę, hiperkalcemię i hiperfosfatemię. Objawy hiperkalcemii: jadłowstręt, pragnienie, nudności, wymioty, zaparcia, ból w jamie brzusznej, osłabienie mięśni, zmęczenie, splątanie, polidypsja, wielomocz, ból kości, zwapnienie nerek, kamienie nerkowe, zawroty głowy i arytmia serca w ciężkich przypadkach. Hiperkalcemia w skrajnych przypadkach może prowadzić do śpiączki, a nawet śmierci. Utrzymujący się wysoki poziom wapnia może powodować nieodwracalne zaburzenia czynności nerek i zwapnienie tkanek miękkich.

Leczenie hiperkalcemii: należy przerwać leczenie witaminą D (i wapniem). Jednocześnie należy również zaprzestać stosowania diuretyków tiazydowych, litu, witaminy D i A oraz glikozydów nasercowych. W przypadku pacjentów z zaburzeniami świadomości konieczne jest również opróżnianie żołądka. W zależności od stopnia przedawkowania można stosować nawadnianie i monoterapię lub terapię skojarzoną z diuretykami pętlowymi, bisfosfonianami, kalcytoniną i kortykosteroidami. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy, czynność nerek i diurezę. W ciężkich przypadkach może być konieczne wykonanie EKG i monitorowanie centralnego ciśnienia żylnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i jej analogi, cholekalcyferol, kod ATC: A11CC05

Mechanizm działania

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach, zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach i tworzenie kości oraz obniża poziom parathormonu (PTH).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rozpuszczalna w tłuszczach witamina D₃ jest wchłaniana przez jelito cienkie w obecności kwasów żółciowych za pomocą miceli i dostaje się do krwi przez krążenie limfatyczne.

Dystrybucja

Po wchłonięciu witamina D₃ dostaje się do krwi jako część chylomikronów. Witamina D₃ jest szybko dystrybuowana, głównie do wątroby, gdzie ulega metabolizmowi do 25-hydroksywitaminy D₃, głównej formy magazynowania. Mniejsze ilości są rozprowadzane do tkanki tłuszczowej i mięśniowej i przechowywane w tych miejscach jako witamina D₃ w celu późniejszego uwolnienia do krążenia. Krążąca witamina D₃ jest związana z białkiem wiążącym witaminę D.

Metabolizm

Witamina D₃ jest szybko metabolizowana przez hydroksylację w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D₃, a następnie metabolizowana w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D₃, która stanowi biologicznie aktywną formę. Dalsza hydroksylacja zachodzi przed eliminacją. Niewielki procent witaminy D₃ ulega glukuronidacji przed eliminacją.

Eliminacja

Witamina D i jej metabolity są wydalone z kałem i moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne przeprowadzone na różnych gatunkach zwierząt wykazały, że skutki toksyczne występują u zwierząt przy dawkach znacznie wyższych niż te, które są wymagane do stosowania terapeutycznego u ludzi.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zwiększenie calciurii oraz zmniejszenie fosfaturii i białkomoczu.

Zgłaszano przypadki hiperkalcemii przy zastosowaniu dużych dawek. W stanie przedłużającej się hiperkalcemii zmiany histologiczne (zwapnienia) częściej dotyczyły nerek, serca, aorty, jąder, grasicy i błony śluzowej jelit.

Wykazano, że cholekalcyferol (witamina D₃) jest teratogeny w dużych dawkach u zwierząt.

W dawkach równoważnych dawkom stosowanym terapeutycznie cholekalcyferol (witamina D₃) nie wykazuje działania teratogenne.

Cholekalcyferol (witamina D₃) nie ma potencjalnego działania mutagenne ani rakotwórcze.

U potomstwa zaobserwowano małopłodność, wady rozwojowe serca i nieprawidłowości kostne.

Potomstwo ciężarnych królików leczonych dużymi dawkami witaminy D miało zmiany anatomiczne podobne do nadzastawkowego zwężenia aorty, a potomstwo niewykazujące takich zmian wykazywało działanie naczyniotoksyczne podobne do występującego u dorosłych osobników po ostrym zatruciu witaminą D. Cholekalcyferol jest również toksyczny dla płodu myszy. Ciężarne myszy otrzymujące średnie i duże dawki witaminy D rodziły mniej potomstwa, a urodzone osobniki charakteryzowały się mniejszymi rozmiarami ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celaktoza 80 (laktoza jednowodna i celuloza sproszkowana (E460) (ii)),
sodu oktenylobursztynian skrobiowy (E1450),
skrobia kukurydziana,
kroskarmeloza sodowa (E468),
sacharoza
krzemionka koloidalna bezwodna (E551),
magnezu stearynian (E572),
sodu askorbinian (E301),
triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha,
All-*rac*-alfa-tokoferol (E307).

Powłoka:

Opadry II Yellow 85F 32659, składająca się z:
alkohol poliwinylowy (E1203),
tytanu dwutlenek (E171),
makrogol 3350,
talk (E553b),
żółcień chinolinowa, lak glinowy (E104),
żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

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

ANNEXO, 30 000 IU, tabletki powlekane: 2, 3, 4, 5 lub 10 tabletek powlekanych w białych, nieprzezroczystych blistrach z folii PVC/Aluminium i tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

I.B.N. Savio S.r.l.
Via del Mare 36
00071 Pomezia (RM)
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

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