

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calfos, 0,266 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,266 mg kalcyfediolu (*Calcifediolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda kapsułka zawiera 4,98 mg etanolu, 22 mg sorbitolu (E 420) i 0,958 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Pomarańczowe, owalne, żelatynowe kapsułki miękkie zawierające przejrzysty płyn o niskiej lepkości, wolny od cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedoboru witaminy D (tj. poziom 25(OH)D < 25 nmol/l) u osób dorosłych.

Zapobieganie niedoborowi witaminy D u osób dorosłych ze zidentyfikowanym ryzykiem, takim jak zespół złego wchłaniania, zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z przewlekłą chorobą nerek (CKD-MBD) lub inne zidentyfikowane ryzyko.

Osteoporoza u pacjentów z niedoborem witaminy D lub z ryzykiem niedoboru witaminy D:

- Jako leczenie wspomagające do specyficznego leczenia osteoporozy.
- Jako leczenie wspomagające w specyficznym zapobieganiu osteoporozie/osteopenii wywołanej leczeniem produktami leczniczymi zawierającymi kortykosteroidy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zawartość witaminy D w diecie i ekspozycja na światło słoneczne są zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę, obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D takiego jak kalcyfediol.

Dawkę, częstość i czas trwania leczenia określi lekarz na podstawie stężenia 25(OH)D w osoczu,

rodzaju schorzenia i stanu pacjenta, oraz innych współistniejących stanów, takich jak otyłość, zespół złego wchłaniania, leczenie kortykosteroidami.

Produkt leczniczy Calfos, zaleca się stosować, gdy preferowane jest podawanie rozłożone w czasie.

Leczenie niedoboru witaminy D i zapobieganie niedoborowi witaminy D u pacjentów ze zidentyfikowanym ryzykiem: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.

Jako leczenie wspomagające do swoistego leczenia osteoporozy lub do swoistego zapobiegania osteoporozie wywołanej produktami leczniczymi zawierającymi kortykosteroidy: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.

Przyjmowanie większych dawek produktu leczniczego może być konieczne u niektórych pacjentów po analitycznej weryfikacji stopnia niedoboru. W takich przypadkach maksymalna podawana dawka nie powinna przekraczać jednej kapsułki na tydzień. Gdy poziomy 25(OH)D w osoczu ustabilizują się w pożądanym zakresie, leczenie należy przerwać lub zmniejszyć częstość podawania.

Stężenie 25(OH)D w surowicy powinno być monitorowane po rozpoczęciu leczenia, zwykle po 3-4 miesiącach.

Produktu leczniczego Calfos nie należy podawać codziennie.

Moc tego produktu leczniczego jest czasami wyrażana w jednostkach międzynarodowych. Jednostki te nie są wymienne z jednostkami używanymi do wyrażania mocy produktów z cholekalcyferolem (witaminy D) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Calfos nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży. Stosowanie tego produktu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułkę można przyjmować z wodą, mlekiem lub sokiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy >10,5 mg/dl) lub hiperkalciuria;
- Kamica wapniowa;
- Hiperwitaminoza D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, oprócz stężenia 25(OH)D należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy oraz zawartość wapnia i fosforu w dobowej zbiorce moczu. Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów oraz podczas leczenia

podtrzymującego należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25(OH)D i wapnia w surowicy.

- Zaburzenie czynności nerek: stosować z zachowaniem ostrożności. Stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w surowicy oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do kalcytriolu zachodzi w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może wystąpić bardzo istotne zmniejszenie działania farmakologicznego.
- Niewydolność serca: konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy stale monitorować stężenie wapnia w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, ponieważ może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca. Na początku leczenia zaleca się oznaczanie stężenia dwa razy w tygodniu.
- Niedoczynność przytarczyc: 1-alfa-hydroksylaza jest aktywowana przez hormon przytarczyc. W związku z tym, niedoczynność przytarczyc może spowodować słabsze działanie kalcyfediolu.
- Kamienie nerkowe: należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.
- U pacjentów długotrwale unieruchomionych konieczne może być zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii.
- Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniniakową: stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ schorzenia te mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości na działanie witaminy D jak również do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu.
- Pacjentów i ich rodziny i (lub) opiekunów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych. Oznaczanie stężenia cholesterolu: kalcyfediol może wpływać na metodę Złatkisa-Zaka prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Etanol

Produkt leczniczy zawiera 1% etanolu (alkoholu), co jest równoważne 4,98 mg w każdej kapsułce.

Sorbitol (E 420)

Produkt leczniczy zawiera 22 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne, ponieważ zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Może powodować astmę, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

Do określania dawki kalcyfediolu nie należy stosować jednostek międzynarodowych (IU), ponieważ może to prowadzić do przedawkowania. Zamiast tego należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania zawartymi w punkcie 4.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- **Fenytoina, fenobarbital, prymidon** i inne induktory enzymów: induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, wzmagając jego metabolizm w wątrobie. Z tego względu podczas stosowania kalcyfediolu z lekami przeciwpadaczkowymi, które są induktorami CYP3A4, zwykle zaleca się monitorowanie stężenia 25-OH-D w osoczu, aby rozważyć możliwość uzupełnienia.
- **Glikozydy nasercowe:** kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca.
- Produkty lecznicze, które zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu, takie jak **kolestyramina, kolestypol lub orlistat** mogą powodować zmniejszenie jego działania. Zaleca się podawanie tych produktów leczniczych i suplementów witaminy D w odstępach co najmniej 2 godzin.
- **Parafina i oleje mineralne:** ze względu na rozpuszczalność kalcyfediolu w tłuszczach, produkt może rozpuścić się w parafinie, co może spowodować zmniejszenie wchłaniania jelitowego. Zaleca się stosowanie środków przeczyszczających innego rodzaju, lub co najmniej dawkowanie w odstępach czasu.
- **Diuretyki tiazydowe:** jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
- Niektóre antybiotyki, takie jak **penicylina, neomycyna i chloramfenikol** mogą nasilać wchłanianie wapnia.
- **Środki wiążące fosforany, takie jak sole magnezu:** ponieważ witamina D wpływa na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, może wystąpić hipermagnezemia. Dawkę środków wiążących fosforany należy dostosować w oparciu o stężenie fosforanów w surowicy.
- **Werapamil:** niektóre badania wykazują możliwość hamowanie działania przeciwdławicowego, ze względu na antagonistyczny charakter działań.
- **Witamina D:** należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.
- **Suplementy wapnia:** należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń.
- **Kortykosteroidy:** neutralizują działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy uwzględnić suplementy żywności z witaminą D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Calfos nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Przyjmowanie przez matkę dużych dawek kalcyfediolu może prowadzić do dużego stężenia kalcytriolu w mleku i spowodować hiperkalcemię u dzieci.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kalcyfediolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Calfos nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), jednak niekiedy są dość istotne.

Najbardziej znaczące działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D, tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza łącznie z dużymi dawkami wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia:

Zaburzenia endokrynologiczne

Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, hiperkalcemia.

Zaburzenia układu nerwowego

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, drażliwość.

Zaburzenia oka

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt i zapalenie spojówek ze zwapnieniem rogówki.

Zaburzenia serca

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększone stężenie wapnia może prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz (AspAT i AlAT).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Objawami hiperkalcemii są: nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Późnymi objawami hiperkalcemii są: nieżyt nosa, świąd, hipertermia, spadek libido.

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:

Stosowanie witaminy D w dużych dawkach lub przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkalciurię, hiperfosfatemię i niewydolność nerek. Jako wczesne objaw przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyt nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynoza, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, niedokrwistość, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychotyczne; aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicyą mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca.

W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca.

Przyjmuje się, że stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania kalcyfediolu:

1. Odstawienie leczenia (kalcyfediolem) i wszelkimi suplementami wapnia.
2. Przestrzeganie diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać steroidy i wymusić diurezę stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid.
3. Jeśli produkt zażyty został w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle odwracalne. Jednakże, wapnienie przerzutowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi, kod ATC: A11CC06

Mechanizm działania

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Witamina D₃ jest syntetyzowana w skórze pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne (promieniowanie ultrafioletowe) i jest uzyskiwana z pokarmu. Witamina D₃ musi przejść dwuetapowy proces metaboliczny, aby stać się aktywna. Pierwszy etap przebiega we frakcji mikrosomalnej wątroby, gdzie witamina D jest hydroksylowana w pozycji 25 (25-hydroksycholekalcyferol lub kalcyfediol). Drugi etap przebiega w nerkach, gdzie powstaje 1,25-dihydroksycholekalcyferol lub kalcytriol w wyniku aktywności enzymu 1-hydroksylazy 25-hydroksycholekalcyferolu. Przekształcenie do 1,25-hydroksycholekalcyferolu jest regulowane przez jego własne stężenie, przez hormon przytarczyc (PTH) oraz stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Istnieją również inne metabolity o nieznanym działaniu. 1,25-dihydroksycholekalcyferol jest transportowany z nerek do tkanek docelowych (jelita, kości i ewentualnie do nerek i przytarczyc) wiążąc się z określonymi białkami osocza.

Działanie farmakodynamiczne

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach i polepsza prawidłowe kształtowanie się i mineralizację kości oraz działa na trzech poziomach:

Jelita: witamina D nasila wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim.

Kości: kalcytriol nasila kształtowanie się kości, zwiększając stężenie wapnia i fosforanów oraz pobudzając działanie osteoblastów.

Nerki: kalcytriol nasila kanalikowe wchłanianie zwrotne wapnia.

Przytarczycy: witamina D hamuje wydzielanie hormonu przytarczyc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kalcyfediolu 0,266 mg w kapsułkach miękkich oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu wśród kobiet po menopauzie z niedoborem witaminy D (poziom 25(OH)D <50 nmol/l). Zrandomizowano 303 pacjentki, a 298 z nich zakwalifikowano do leczenia. Pacjentki były leczone kalcyfediolem w dawce 0,266 mg na miesiąc lub cholekalcyferolem w zalecanej dawce (25000 j.m. na miesiąc). Po 1 miesiącu 13,5% pacjentek leczonych kalcyfediolem osiągnęło poziom 25(OH)D powyżej 30 ng/ml (75 nmol/l), a 59,1% osiągnęło poziom powyżej 20 ng/ml (50 nmol/l). Po 4 miesiącach 35% pacjentek leczonych kalcyfediolem osiągnęło poziom 25(OH)D powyżej 30 ng/ml (75 nmol/l), a 81% osiągnęło poziom powyżej 20 ng/ml (50 nmol/l). Średni (SD) wzrost stężeń 25(OH)D w stosunku do poziomu wyjściowego wyniósł 9,7 (6,7) ng/ml (24,3 (16,8) nmol/l) po 1 miesiącu i 14,9 (8,1) ng/ml (37,3 (20,3) nmol/l) po 4 miesiącach leczenia. Najwyższe poziomy 25(OH)D w grupie kalcyfediolu osiągnięto po 4 miesiącach leczenia i to stężenie utrzymywało się na stabilnym poziomie przez 12 miesięcy, co w długoterminowej perspektywie wskazuje na brak kumulacji. Kalcyfediol był bezpieczny i dobrze tolerowany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jeśli wchłanianie tłuszczu jest prawidłowe, kalcyfediol lub 25-hydroksycholekalcyferol, jako analog witaminy D, jest dobrze wchłaniany w jelitach za pośrednictwem chylomikronów, głównie w środkowej części jelita cienkiego. W tym procesie wchłania się około 75-80% substancji.

Dystrybucja

Kalcyfediol to główna krążąca we krwi postać witaminy D. Stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zaopatrzenie organizmu w witaminę D. U zdrowych osób zwykle jest to od 25 do 40 ng/ml (62,5 do 100 nmol/l). Po doustnym podaniu kalcyfediolu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 18 do 21 dni, a magazynowanie w tkance tłuszczowej jest mniej istotne niż w przypadku witaminy D, ze względu na mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez długi okres.

Eliminacja

Kalcyfediol jest wydalany głównie z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych wpływ obserwowano jedynie przy ekspozycji uznawanej za wystarczająco przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w zastosowaniu klinicznym.

Stwierdzono, że duże dawki witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) są rakotwórcze u zwierząt, jednak przeprowadzono niewiele badań z udziałem ludzi. Witamina D może spowodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i niepełnosprawności intelektualnej u niemowląt i noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Otoczka kapsułki:
Żelatyna
Glicerol
Sorbitol (E 420)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie przechowywać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku
5 kapsułek
10 kapsułek

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23954

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 kwietnia 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2021

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

04/2023