

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vigantol, 500 mikrogramów/ml (20 000 IU), krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml (40 kropli) zawiera 500 µg cholekalcyferolu (co odpowiada 20 000 IU witaminy D₃).
Jedna kropla zawiera 12,5 µg cholekalcyferolu (co odpowiada 500 IU witaminy D₃).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- zapobieganie krzywicy i osteomalacji u dzieci i osób dorosłych,
- zapobieganie krzywicy u wcześniaków,
- zapobieganie schorzeniom w przypadku występowania ryzyka niedoboru witaminy D u dzieci i osób dorosłych,
- zapobieganie niedoborom witaminy D u dzieci i osób dorosłych,
- leczenie wspomagające w osteoporozie u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- *Wcześnieiki*: 2 krople na dobę roztworu Vigantol (1000 IU witaminy D₃). Po osiągnięciu 40. tygodnia życia wieku skorygowanego dawkę profilaktyczną należy zmniejszyć. Dawkowanie musi być ustalone przez lekarza prowadzącego.
- *Noworodki i niemowlęta (do 12 miesiąca)*: 1 kropla na dobę roztworu Vigantol (co odpowiada 500 IU witaminy D₃).

U wcześniaków, noworodków i niemowląt produkt leczniczy należy stosować pod nadzorem lekarza. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

- *Dzieci i młodzież*: 1 kropla na dobę roztworu Vigantol (co odpowiada 500 IU witaminy D₃).
- *Dorośli i osoby w podeszłym wieku*: 2 krople na dobę roztworu Vigantol (co odpowiada 1000 IU witaminy D₃).
- *Leczenie wspomagające w osteoporozie u osób dorosłych*: 4 krople na dobę roztworu Vigantol (co odpowiada 2000 IU witaminy D₃).
- *Dorośli z otyłością (w tym osoby w podeszłym wieku) oraz osoby w wieku powyżej 75 lat*: 8 kropli na dobę roztworu Vigantol (co odpowiada 4000 IU witaminy D₃).

Nie należy stosować produktu leczniczego długotrwale lub w większych dawkach bez nadzoru lekarza. Ponadto bez nadzoru lekarza nie należy stosować jednocześnie innych leków, suplementów diety ani innego rodzaju środków spożywczych zawierających witaminę D (cholekalcyferol), kalcytriol lub inne metabolity i analogi witaminy D.

Sposób podawania

Zapobieganie krzywicy u wcześniaków, noworodków i niemowląt:

Vigantol podaje się dzieciom od drugiego tygodnia życia do końca pierwszego roku życia.

Krople podawać z łyżką mleka lub pokarmu. Jeśli krople dodaje się do butelki lub do pokarmu, należy upewnić się, czy dziecko zjadło cały posiłek, w przeciwnym razie dawka nie będzie przyjęta w całości.

Przy wyznaczaniu dawki należy uwzględnić zawartość witaminy D w pokarmie, jeśli stosuje się równocześnie pokarm z dodatkiem witaminy D i Vigantol.

Noworodki karmione piersią, których matki przyjmowały witaminę D w ostatnim trymestrze ciąży, wymagają suplementacji witaminy D począwszy od trzeciego tygodnia życia.

Noworodki karmione piersią, których matki nie otrzymywały witaminy D w ostatnim trymestrze ciąży, wymagają suplementacji witaminy D począwszy od pierwszych dni życia.

Noworodki karmione mlekiem modyfikowanym, spożywające w ciągu doby objętość mleka, która dostarcza należną ilość 400 IU na dobę, nie wymagają suplementacji witaminy D.

Starsze dzieci i dorośli:

Vigantol należy podawać z łyżką płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (cholekalcyferol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia i (lub) hiperkalcynuria.
- Kamica nerkowa i (lub) ciężka niewydolność nerek.
- Rzekoma niedoczynność przytarczyc (zapotrzebowanie na witaminę D może być obniżone w okresach prawidłowej wrażliwości na tę witaminę. Przyjmowanie w tym okresie witaminy D o przedłużonym działaniu może prowadzić do powstania ryzyka przedawkowania. W takich sytuacjach należy przyjmować witaminę D, której stężenie łatwiej kontrolować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dodatkowe dawki witaminy D lub wapnia mogą być stosowane wyłącznie pod nadzorem lekarza. W takich przypadkach należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i w moczu.

U pacjentów chorych na sarkoidozę Vigantol powinien być podawany wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko nadmiernej przemiany witaminy D do aktywnych metabolitów. U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz w moczu.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek leczonych roztworem Vigantol należy kontrolować metabolizm wapnia i fosforanów.

W przypadku długotrwałego stosowania w dawce dobowej przekraczającej 1000 IU witaminy D musi być monitorowane stężenie wapnia w surowicy i w moczu, oraz kontrolowana czynność nerek poprzez pomiar stężenia kreatyniny. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz przy jednoczesnym leczeniu glikozydami nasercowymi czy diuretykami.

W przypadku hiperkalcemii lub oznak zaburzenia czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli dobowe wydalanie wapnia w moczu przekroczy 7,5 mmol/24 godziny (300 mg/24 godziny).

Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku przyjmowania dodatkowych dawek witaminy D, np. w postaci innych produktów leczniczych.

W przypadku długotrwałego stosowania dawek witaminy D przekraczających 1000 IU na dobę należy monitorować stężenie wapnia we krwi, szczególnie u noworodków i niemowląt, które mogą silnie reagować na duże dawki.

Dzieci i młodzież

Należy unikać jednoczesnego stosowania innych produktów zawierających witaminę D, szczególnie u niemowląt. W razie wątpliwości o dodatkowym zastosowaniu żywności wzbogaconej w witaminy lub żywności dla niemowląt i leków zawierających witaminę D zadecyduje lekarz.

Odradza się leczenie bardzo wysokimi dawkami witaminy D, takimi jak przerywane stosowanie dawek uderzeniowych, bez uprzedniego udokumentowania stężeń 25-OHD (25-hydroksywitaminy D) w surowicy oraz monitorowania stężenia 25-OHD i wapnia w surowicy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie środków zobojętniających zawierających glin razem z produktem Vigantol może prowadzić do zwiększenia stężenia glinu w krwi, zwiększając ryzyko toksycznego działania glinu na kości.

Środki zobojętniające zawierające magnez podawane równocześnie z witaminą D mogą zwiększać stężenie magnezu w krwi.

Fenytoina i barbiturany mogą obniżać skuteczność działania witaminy D. Stężenia 25-hydroksywitaminy D mogą się zmniejszyć, a metabolizm do nieaktywnych metabolitów może ulec nasileniu.

Diuretyki tiazydowe mogą prowadzić do hiperkalcemii wywołanej zmniejszonym wydalaniem wapnia przez nerki. Podczas długotrwałego leczenia należy kontrolować stężenia wapnia w surowicy i w moczu.

Jednoczesne podawanie glikokortykosteroidów może znosić działanie cholekalcyferolu.

Naparstnica (glikozydy nasercowe): doustne podawanie witaminy D może nasilać działanie i toksyczność naparstnicy.

Podczas terapii witaminą D toksyczność glikozydów nasercowych może ulec nasileniu w wyniku zwiększonego stężenia wapnia (ryzyko rozwoju arytmii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i w moczu pacjentów oraz przeprowadzać okresowe badania EKG.

Metabolity lub analogi witaminy D (np. kalcytriol): jednoczesne stosowanie z preparatem Vigantol zaleca się tylko w wyjątkowych przypadkach i pod warunkiem kontroli stężeń wapnia w surowicy.

Ryfampicyna i izoniazyd: mogą nasilać metabolizm witaminy D i zmniejszać jej skuteczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W okresie ciąży i laktacji konieczna jest odpowiednia podaż witaminy D.

Dawka dobowo do 500 IU

Dotychczas nie jest znane ryzyko dla wymienionej dawki.

Dawka dobowo powyżej 500 IU

W czasie ciąży Vigantol należy przyjmować jedynie wtedy, gdy istnieje wyraźne wskazanie do jego stosowania i tylko w dawce niezbędnej do usunięcia niedoboru.

W czasie ciąży należy unikać przedawkowania witaminy D, gdyż hiperkalcemia może prowadzić do opóźnienia rozwoju fizycznego i umysłowego, specyficznej postaci stenozy aortalnej i retinopatii u dziecka.

Witamina D oraz jej metabolity przenikają do mleka kobiecego, jednak w niewielkich ilościach. Nie obserwowano wywołanego w ten sposób przedawkowania u noworodków i niemowląt. Niemowlęta karmione piersią wymagają dodatkowej suplementacji witaminy D.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vigantol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit:

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha lub biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Reakcje nadwrażliwości, takie jak: świąd skóry, wysypka lub pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hiperkalcemia i hiperkalcynuria w przypadku przedłużonego stosowania dużych dawek.

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

U osób dorosłych przedawkowanie może wystąpić po stosowaniu od 20 000 do 60 000 IU cholekalcyferolu na dobę przez okres kilku tygodni lub miesięcy, a u dzieci po stosowaniu od 2000 do 4000 IU na dobę przez kilka miesięcy. Nie zaleca się podawania witaminy D bez nadzoru lekarza.

Objawy przedawkowania

Długotrwałe przedawkowanie witaminy D może prowadzić do hiperkalcemii i hiperkalcynurii. Stosowanie produktu Vigantol w ilościach znacznie przewyższających zapotrzebowanie organizmu na witaminę D przez dłuższy czas może prowadzić do zwapnienia narządów mięsnych.

Ergokalcyferol (witamina D₂) i cholekalcyferol (witamina D₃) mają względnie niski indeks terapeutyczny. Próg zatrucia dla witaminy D wynosi pomiędzy 40 000 i 100 000 IU na dobę przez 1 do 2 miesięcy u osób dorosłych z prawidłową czynnością przytarczyc. Niemowlęta i dzieci mogą reagować z większą wrażliwością na dużo niższe stężenia. Z tego powodu nie należy przyjmować witaminy D bez nadzoru medycznego.

Przedawkowanie prowadzi do zwiększonego stężenia fosforu w surowicy oraz w moczu, jak również do zespołu hiperkalcemii, a w konsekwencji do gromadzenia się wapnia w tkankach, w nerkach (kamica nerkowa, wapnica nerek) i w naczyniach.

Objawy przedawkowania są mało specyficzne: nudności, wymioty, początkowo również biegunka a następnie zaparcia, utrata apetytu, znużenie, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, osłabienie mięśni, senność, azotemia, nadmierne pragnienie, wielomocz i odwodnienie. Jeżeli stężenie wapnia w krwi wynosi powyżej 13 mg/100 ml, występują zaburzenia czynności serca, niewydolność nerek, psychozy a nawet śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperkalcemię, hiperkalcynurię oraz zwiększone stężenie 25-hydroksykalcyferolu w surowicy.

W wyniku zatrucia witaminą D może nastąpić zejście śmiertelne na skutek niewydolności nerek lub serca.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

W przypadku przedawkowania witaminy D₃ należy przerwać jej podawanie i nawodnić pacjenta.

W przypadku wystąpienia objawów przewlekłego przedawkowania witaminy D może być konieczne odpowiednie postępowanie celem zwiększenia wydalania z moczem, jak też podanie glikokortykosteroidów lub kalcytoniny.

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

Należy odstawić witaminę D. Przywrócenie właściwego stężenia wapnia w krwi po zatruciu witaminą D prowadzącym do wystąpienia objawów hiperkalcemii zajmuje kilka tygodni.

W zależności od stopnia zaawansowania hiperkalcemii należy zastosować dietę ubogą w wapń lub pozbawioną tego pierwiastka, przyjmowanie dużych ilości płynów, wymuszoną diurezę z użyciem furosemidu oraz podanie glikokortykosteroidów i kalcytoniny.

W przypadku prawidłowej czynności nerek można obniżyć stężenie wapnia przeprowadzając infuzję z izotonicznego roztworu NaCl (3-6 litrów w ciągu 24 godzin) z dodatkiem furosemidu oraz związkami chelatującymi wapń i glikokortykosteroidami. W niektórych sytuacjach należy również podać sól kwasu edetowego w ilości 15 mg/kg masy ciała/godzinę oraz w dalszym ciągu kontrolować stężenia wapnia i monitorować zapis EKG. W oligonurii konieczna jest hemodializa (dializa bezwapniowa).

Nie ma specyficznego antidotum.

Należy informować pacjentów poddawanych przewlekłej terapii wyższymi dawkami witaminy D o objawach potencjalnego przedawkowania (nudności, wymioty, biegunka po której następują zaparcia, utrata apetytu, znużenie, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, osłabienie napięcia mięśniowego, senność, azotemia, nadmierne pragnienie i wielomocz).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi

Kod ATC: A11CC05

Cholekalcyferol (witamina D₃) powstaje w skórze pod wpływem ekspozycji na światło UV i jest przekształcany do biologicznie aktywnej postaci, czyli 1,25-dihydroksycholekalcyferolu w dwóch etapach: pierwszym w wątrobie (hydroksylacja w pozycji 25 do kalcyfediolu), a następnie w nerkach (hydroksylacja w pozycji 1 do kalcytriolu). Kalcyfediol i kalcytriol, aktywne metabolity cholekalcyferolu, poprzez receptory steroidowe jąder komórek regulują procesy transkrypcji i translacji DNA, warunkują syntezę białek odpowiedzialnych za wchłanianie wapnia do organizmu oraz białek warunkujących procesy mineralne w kościach. 1,25-Dihydroksycholekalcyferol wraz z parathormonem i kalcytoniną odpowiedzialny jest głównie za utrzymanie równowagi stężeń wapnia i fosforanów w organizmie. Cholekalcyferol za pośrednictwem aktywnych metabolitów, zwłaszcza kalcytriolu, zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów w przewodzie pokarmowym, wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach oraz stężenie wapnia i fosforanów w krwi. Hamuje wydzielanie parathormonu z przytarczyc, ułatwia mineralizację kości i zapobiega utracie wapnia z organizmu. Przy niedoborach witaminy D występują zaburzenia wapnienia kości (krzywica) lub utrata wapnia z kości (osteomalacja).

Na podstawie sposobu biosyntezy, regulacji fizjologicznej i mechanizmu działania witamina D₃ uznawana jest za prekursora hormonów steroidowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym cholekalcyferol jest wchłaniany w jelicie cienkim. Żółć i swoiste białka warunkują proces wchłaniania. Wchłanianie cholekalcyferolu zwiększa się w obecności tłuszczu. Choroby wątroby i dróg żółciowych zmniejszają wchłanianie cholekalcyferolu.

Dystrybucja

Po wchłonięciu do krwi cholekalcyferol jest transportowany do wątroby, w której pod wpływem 25-hydroksylazy ulega przemianie do kalcyfediolu (25-hydroksycholekalcyferolu, 25(OH)D₃). Wytworzony w wątrobie kalcyfediol, przy udziale swoistych białek transportujących (*Vitamin D-binding protein*) występujących w krwi jest transportowany do nerek, w których pod wpływem 1 α -hydroksylazy-25(OH)D₃, ulega przemianie do kalcytriolu (1,25(OH)₂D₃). Witamina D₃ oraz jej aktywne metabolity mogą być magazynowane głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej przez długi okres. U ludzi zdrowych stężenie witaminy D₃ w surowicy wynosi 1,3 nmol/l, a okres półtrwania (t_{1/2}) wynosi 19 do 25 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 16 dni, a kalcytriolu od 3 do 6 godzin.

Metabolizm

Metabolizm witaminy D₃ prowadzi do powstania aktywnych farmakologicznie metabolitów. W wątrobie witamina ta ulega hydroksylacji w pozycji 25 do 25(OH)D₃ czyli kalcyfediolu. Proces ten jest katalizowany przez 25-hydroksylazę, a jego szybkość uwarunkowana jest dopływem substratu. Aktywność tego enzymu jest mniejsza u wcześniaków i pacjentów z uszkodzoną wątrobą. W krwi kalcyfediol jest głównym krążącym metabolitem o niewielkiej aktywności. Fizjologiczne stężenie 25(OH)D₃ wynosi od 10 do 125 nmol/l, a t_{1/2} od 10 do 20 dni. Końcowa przemiana do kalcytriolu odbywa się w kanalikach proksymalnych nerek, a w mniejszym stopniu w łożysku, makrofagach, komórkach układu limfatycznego i dotyczy pozycji 1 α . Aktywność 1 α -hydroksylazy 25(OH)D₃ w nerkach jest regulowana na drodze hormonalnej i metabolicznej. Zwiększenie aktywności tego

enzymu powodują: parathormon, prolaktyna, hormon wzrostu, hormony płciowe, insulina, prostaglandyna PGE₂. Nasiloną aktywność tego enzymu opisywano także u dzieci z niedoborem witaminy D₃, wapnia i fosforanów w diecie. Zmniejszoną aktywność 1 α -hydroksylazy powodują: kortyzon, tyroksyna, kwasica metaboliczna, etanol oraz zwiększone stężenie wapnia i fosforanów w krwi. Alternatywnym metabolitem kalcyfediolu jest 24,25-dihydroksycholekalcyferol 24,25(OH)₂D₃, powstający w nerkach przy wystarczającym stężeniu wapnia i aktywnych metabolitów D₃. Odznacza się on niewielką aktywnością metaboliczną. 1,25 (OH)₂D₃ jest regulatorem własnego metabolizmu; indukuje on 24-hydroksylazę, a hamuje 1 α -hydroksylazę. Podczas metabolizmu witaminy D₃ mogą jeszcze powstawać: 1,24,25-trihydroksycholekalcyferol i 25,26-dihydroksycholekalcyferol. Część (około 25% dawki) hydroksylowych metabolitów ulega sprzężaniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym i jest wydzielana z żółcią.

Eliminacja

Witamina D₃ i jej aktywne metabolity po połączeniu w wątrobie z kwasem glukuronowym, glicyną lub tauryną są wydalane z żółcią do przewodu pokarmowego, a tylko niewielkie ilości pojawiają się w moczu. Niewielka ilość witaminy D₃ przenika do mleka ludzkiego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane pochodzące z piśmiennictwa fachowego wskazują, że ograniczenie stosowania cholekalcyferolu wynika przede wszystkim z właściwości teratogennej substancji czynnej obserwowanej po zastosowaniu dawek 2500 IU/kg i wyższych. Bezpieczeństwo stosowania jest wypadkową wielkości dawki jednorazowej i dobowej oraz czasu ekspozycji, jak również wnikliwej oceny stanu gospodarki witaminowo-mineralnej organizmu i stopnia pokrycia w diecie zapotrzebowania na tę witaminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

12 miesięcy po pierwszym otwarciu produktu leczniczego

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić przed światłem

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml butelka z oranżowego szkła typu III, z polipropylenową zakrętką i polietylenowym centralnym kroplomierzem, w tekturowym pudełku

Opakowanie zawiera 1 butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

P&G Health Germany GmbH
Sulzbacher Str. 40
65824 Schwalbach am Taunus
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1785

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 września 1990 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO