

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vigalex Max Caps, 100 mikrogramów (4000 IU), kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mikrogramów (4000 IU) cholekalcyferolu (witaminy D₃).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Jasnopomarańczowe, nieprzezroczyste, wypełnione oleistym płynem, owalne, żelatynowe kapsułki miękkie (rozmiar 2, długość ok. 8,0 mm i średnica ok. 5,7 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 dorosłych z otyłością [wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m²] i osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) z nadwagą lub otyłością.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Bez nadzoru lekarza nie należy stosować produktu leczniczego Vigalex Max Caps dłużej niż to zalecane (to jest powyżej 3 miesięcy) lub w dawkach większych niż zalecane.

Bez nadzoru lekarza nie należy stosować jednocześnie innych produktów leczniczych, suplementów diety, ani innego rodzaju produktów spożywczych zawierających witaminę D (cholekalcyferol), kalcytriol lub inne metabolity i analogi witaminy D.

Lekarz może zalecić pomiar stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) w surowicy krwi.

Dawkowanie

Profilaktyka niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru witaminy D u osób dorosłych z otyłością i osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) z nadwagą lub 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).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produktu leczniczego Vigalex Max Caps nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt ten ze względu na dawkę 4000 IU cholekalcyferolu jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, najlepiej podczas głównego posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia i (lub) hiperkalciuria.
- Kamica nerkowa i (lub) nefrokalcynoza.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Hiperwitaminoza D.
- Rzekoma niedoczynność przysadczyc (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.
- W okresie ciąży.
- W okresie karmienia 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 30 - 45-minutowego przebywania na słońcu dziennie w godzinach od 10.00 do 15.00, z odkrytymi przedramionami i podudziami, bez używania kremów z filrami UV.

Należy zachować ostrożność stosując witaminę D u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek oraz monitorować jej wpływ na stężenie wapnia i fosforu. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wapnienia tkanek miękkich. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Vigalex Max Caps należy kontrolować parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie w związku z chorobą układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.5 – glikozydy nasercowe, w tym naparstnica).

Witaminę D należy ostrożnie stosować u pacjentów z sarkoidozą, ze względu na ryzyko nasilonej przemiany witaminy D do jej czynnej postaci. U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu.

Pacjenci przyjmujący inne leki, suplementy diety zawierające witaminę D (cholekalcyferol), kalcytriol lub inne metabolity czy analogi witaminy D, przed przyjęciem produktu Vigalex Max Caps powinni poradzić się lekarza celem dobrania odpowiedniej dawki.

Pacjenci z otyłością (dorośli – BMI ≥ 30 kg/m²) wymagają dwukrotnie większej dawki witaminy D niż zalecana rówieśnikom o prawidłowej masie ciała.

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu podawania witaminy D na powstawanie kamieni w nerkach, choć występowanie takiego ryzyka jest możliwe, zwłaszcza w przypadku dodatkowej

suplementacji wapnia. Należy indywidualnie rozważyć potrzebę dodatkowej suplementacji wapnia. Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu.

W razie długotrwałego stosowania cholekalcyferolu, zwłaszcza w dawce dobowej przekraczającej 1000 IU witaminy D, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu oraz kontrolować czynność nerek przez pomiar stężenia kreatyniny. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz przy jednoczesnym leczeniu glikozydami nasercowymi czy lekami moczopędnymi (diuretykami tiazydowymi) (patrz punkt 4.5).

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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

W przypadku leczenia diuretykami tiazydowymi, które zmniejszają wydalanie wapnia z moczem, zaleca się monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i w moczu.

Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów może osłabić działanie witaminy D.

Doustne podawanie witaminy D może nasilać działanie oraz toksyczność glikozydów naparstnicy oraz innych glikozydów nasercowych (ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). Konieczna jest ścisła kontrola lekarska, monitorowanie zapisów EKG oraz stężenia wapnia.

Jednoczesne leczenie żywicami jonowymiennymi (takimi jak kolestyramina, kolestypolu chlorowodork), orlistatem lub lekami przeczyszczającymi (takimi jak olej parafinowy) może zmniejszyć wchłanianie witaminy D w przewodzie pokarmowym.

Lek cytotoksyczny aktynomycyna i imidazolowe leki przeciwgrzybicze zmniejszają aktywność witaminy D poprzez hamowanie przekształcenia 25-hydroksycholekalcyferolu do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu z udziałem enzymu nerkowego 1- α -hydroksylazy.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i izoniazydu może zmniejszać działanie witaminy D.

Witamina D może działać antagonistycznie w stosunku do produktów leczniczych stosowanych w hiperkalcemii, takich jak kalcytonina, etydronian, pamidronian.

Produkty zobojętniające zawierające magnez podawane jednocześnie z witaminą D mogą zwiększać stężenie magnezu w krwi.

Produkty zobojętniające zawierające glin podawane jednocześnie z witaminą D mogą zwiększać stężenie glinu w krwi, nasilając ryzyko toksycznego działania glinu na kości.

Podczas stosowania produktu leczniczego Vigalex Max Caps nie należy przyjmować innych leków lub suplementów zawierających witaminę D bez zalecenia lekarza. Jednoczesne stosowanie z analogami witaminy D zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w okresie prokreacji i planujące ciążę powinny mieć zagwarantowaną odpowiednią podaż witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe – pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy. Po potwierdzeniu ciąży stosowanie witaminy D powinno być prowadzone pod kontrolą 25(OH)D w surowicy, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach >30–50 ng/ml.

Produkt leczniczy ze względu na dawkę 4000 IU cholekalcyferolu jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy ze względu na dawkę 4000 IU cholekalcyferolu jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Podawanie witaminy D w zalecanych dawkach dobowych nie wykazało niekorzystnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie są znane żadne działania niepożądane cholekalcyferolu, które mogłyby zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość podano według następującej konwencji:

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:	($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperkalcemia i hiperkalciuria
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, wzdęcia, nudności, ból brzucha lub biegunka.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	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

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 długotrwałego przyjmowania witaminy D bez nadzoru lekarza.

Objawy przedawkowania

Długotrwałe przedawkowanie witaminy D może prowadzić do hiperkalcemii i hiperkalciurii. Stosowanie produktu leczniczego Vigalex Max Caps w ilościach znacznie przewyższających zapotrzebowanie organizmu na witaminę D przez dłuższy czas może prowadzić do zwapnienia narządów mięszkowych.

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 dorosłych z prawidłową czynnością przytarczyc. Niemowlęta i dzieci mogą reagować z większą wrażliwością na dużo mniejsze dawki. Z tego powodu nie należy przyjmować witaminy D bez nadzoru lekarza.

Przedawkowanie prowadzi do zwiększonego stężenia fosforu w surowicy krwi 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, obejmują: nudności, wymioty, początkowo również biegunkę, a następnie zaparcia, utratę apetytu, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, osłabienie mięśni, senność, azotemię, nadmierne pragnienie, wielomocz i odwodnienie. Jeżeli stężenie wapnia we krwi wynosi powyżej 13 mg/100 ml, występują zaburzenia czynności serca, niewydolność nerek, psychozy, a nawet śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperkalcemię, hiperkalciurię oraz zwiększone stężenie 25-hydroksykalcyferolu w surowicy.

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

Leczenie 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 bezwapniową, przyjmowanie dużych ilości płynów, wymuszoną diurezę z użyciem furosemidu oraz podanie glikokortykosteroidów i kalcytoniny.

W przypadku prawidłowej czynności nerek można zmniejszyć stężenie wapnia wykonując infuzję izotonicznego roztworu NaCl (3 do 6 litrów w ciągu 24 godzin) z dodatkiem furosemidu oraz związków chelatujących wapń i glikokortykosteroidów.

W niektórych sytuacjach należy również podać sól kwasu edetowego w ilości 15 mg/kg masy ciała /godzinę oraz w dalszym ciągu kontrolować stężenie wapnia i monitorować zapis EKG. W oligonurii konieczna jest hemodializa (dializa bezwapniowa).

Nie ma specyficznego antidotum.

Należy informować pacjentów poddawanych przewlekłej terapii większymi dawkami witaminy D o objawach potencjalnego przedawkowania (nudności, wymioty, biegunka, po której następują zaparcia, utrata apetytu, zmęczenie, 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 jej analogi, cholekalcyferol,
Kod ATC: A11CC05

Mechanizm działania

Cholekalcyferol (witamina D) powstaje w skórze pod wpływem ekspozycji na promieniowanie 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 w DNA jąder komórek regulują procesy transkrypcji i translacji, warunkują syntezę białek odpowiedzialnych za wchłanianie wapnia do organizmu oraz białek warunkujących procesy mineralne w kościach.

Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji homeostazy wapnia i fosforanów (działanie kalcemiczne). W biologicznie aktywnej formie cholekalcyferol pobudza wchłanianie wapnia z jelita, wnikanie wapnia do osseiny oraz uwalnianie wapnia z tkanki kostnej. W jelicie cienkim cholekalcyferol zwiększa również bierny i czynny transport fosforu. W kościach zwiększa osteolizę osteoklastyczną oraz zwiększa aktywność osteoklastów. W nerkach blokuje wydalanie wapnia i fosforu poprzez nasilenie resorpcji kanalikowej.

Niedobór witaminy D definiuje się jako stężenie w surowicy 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) < 20 ng/ml (< 50 nmol/l); docelowe stężenie dla optymalnego działania witaminy D definiuje się jako 30 - 50 ng/ml (75 - 125 nmol/l).

Niedobory witaminy D powodują zaburzenia mineralizacji kości (osteomalacja u dorosłych), u dzieci również chrząstki wzrostowej (krzywica). Niedobór wapnia i (lub) witaminy D wywołują odwracalne, zwiększone wydzielanie parathormonu. Ta wtórna nadczynność przynajmniej powoduje zwiększoną przebudowę tkanki kostnej, która może prowadzić do deformacji kostnych u dzieci, zaś u dorosłych zmniejszonej masy kostnej i w skrajnych przypadkach do złamań kości.

Wytwarzanie parathormonu (PTH) w przynajmniej jest bezpośrednio przez biologicznie czynną postać cholekalcyferolu. Wydzielanie parathormonu jest dodatkowo blokowane przez

zwiększenie poboru wapnia w jelicie cienkim pod wpływem biologicznie czynnej formy cholekalcyferolu. Niedobory witaminy D w populacji ogólnej występują często. Do przyczyn niedoborów witaminy D można zaliczyć: niedobory żywieniowe, niewystarczający czas ekspozycji na światło UV [mieszkańcy wysokich szerokości geograficznych ($> 35^\circ$), osoby spędzające większość czasu w pomieszczeniach zamkniętych, pracujące nocą albo o ciemnej karnacji skóry], złe wchłanianie z jelita oraz złe trawienie składników pokarmowych, marskość wątroby oraz niewydolność nerek.

W osłabieniu mięśni lub przy zmniejszonej masie mięśniowej (np. u osób w podeszłym wieku lub pacjentów po przebytym udarze) suplementacja witaminy D zmniejsza liczbę upadków i ma korzystny wpływ na masę mięśniową. Nawet nieduży niedobór witaminy D obniża siłę mięśni szkieletowych, a jego wyrównanie prowadzi do poprawy sprawności, zmniejsza ryzyko upadków i przyspiesza powrót do zdrowia po złamaniach u osób rehabilitowanych.

Na podstawie sposobu biosyntezy, regulacji fizjologicznej i mechanizmu działania, witamina D₃ uznawana jest za prekursora hormonu steroidowego o plejotropowym działaniu na organizm.

Witamina D wpływa na funkcje układu odpornościowego. W badaniach klinicznych analizowany jest wpływ niedoboru witaminy D na gospodarkę węglowodanową, układ sercowo-naczyniowy oraz zaburzenia neurologiczne.

Inne informacje

Olej z wątroby ryb (tran rybi) oraz mięso ryb są pokarmami szczególnie bogatymi w witaminę D. Niewielkie ilości tej witaminy występują też w mięsie zwierzęcym, żółtkach jaj, mleku, przetworach mlecznych i owocach awokado.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cholekalcyferol z pokarmu jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (jelita cienkiego) w obecności lipidów i kwasów żółciowych. Witamina D jest wchłaniana z tłuszczami zawartymi w pokarmie oraz z kwasami żółciowymi, dlatego też podawanie jej z głównym posiłkiem może ułatwić wchłanianie.

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 (ang. 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 od 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 cholekalcyferol 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 $t_{1/2}$ -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 1α . Aktywność 1α -hydroksylazy $25(\text{OH})\text{D}_3$ w nerkach jest regulowana na drodze hormonalnej i metabolicznej. Zwiększenie aktywności tego enzymu powodują: parathormon, prolaktyna, hormon wzrostu, hormony płciowe, insulina, prostaglandyna PGE_2 .

Nasiloną aktywność tego enzymu opisywano także u dzieci z niedoborem witaminy D_3 , wapnia i fosforanów w diecie. Zmniejszoną aktywność 1α -hydroksylazy powodują: kortyzon, tyroksyna, kwasica metaboliczna, etanol oraz zwiększone stężenie wapnia i fosforanów we krwi.

Alternatywnym metabolitem kalcydiolu jest $24,25$ -dihydroksycholekalcyferol [$24,25(\text{OH})\text{D}_3$] powstający w nerkach przy wystarczającym stężeniu wapnia i aktywnych metabolitów D_3 . Odnacza się on niewielką aktywnością metaboliczną. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jest regulatorem własnego metabolizmu; indukuje on 24 -hydroksylazę, a hamuje 1α -hydroksylazę. Podczas metabolizmu witaminy D_3 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 D_3 i jej aktywne metabolity po połączeniu w wątrobie z kwasem glikuronowym, glicyną lub tauryną są wydalane z żółcią do przewodu pokarmowego, a tylko niewielkie ilości pojawiają się w moczu.

Niewielka ilość witaminy D_3 przenika do mleka ludzkiego.

Stężenie w surowicy $25(\text{OH})\text{D}_3$ może być podwyższone przez kilka miesięcy po podaniu dużych dawek cholekalcyferolu. Hiperkalcemia wywołana przedawkowaniem może utrzymywać się przez kilka tygodni (patrz punkt 4.9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cholekalcyferol jest substancją dobrze poznaną, o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, stosowaną w praktyce lekarskiej od wielu lat. Nie przewiduje się dalszych szczególnych zagrożeń toksykologicznych u ludzi, innych niż w przypadku przewlekłego przedawkowania, w wyniku którego może wystąpić hiperkalcemia.

Wykazano, że przedawkowanie cholekalcyferolu u zwierząt wywołuje wady rozwojowe u szczurów, myszy i królików przy dawkach znacznie wyższych niż dawka zalecana u ludzi. Wady rozwojowe obejmowały zniekształcenia szkieletowe, małowłowie i wady serca.

W dawkach równoważnych dawkom stosowanym terapeutycznie cholekalcyferol nie wykazuje działania teratogennego.

Cholekalcyferol nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
all-rac- α -Tokoferylu octan

Skład otoczki kapsułki:

Żelatyna

Glicerol

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 20, 40, 60, 90, 120 lub 160 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOFARM Sp. z o.o.

ul. Wałbrzyska 13

60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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