

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vigantol
500 mikrogramów/ml (20 000 j.m.); krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml (40 kropli) zawiera 500 mikrogramów cholekalcyferolu (co odpowiada 20 000 j.m. witaminy D₃). Jedna kropla zawiera 500 j.m.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- zapobieganie krzywicy,
- zapobieganie schorzeniom w przypadku stwierdzonego ryzyka niedoboru witaminy D,
- leczenie krzywicy i (lub) osteomalacji,
- leczenie wspomagające w osteoporozie,
- leczenie niedoczynności przytarczyc.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

W zapobieganiu krzywicy: 1 kropla na dobę roztworu Vigantol (500 j.m. witaminy D₃).

W zapobieganiu schorzeniom w przypadku stwierdzonego ryzyka niedoboru witaminy D: 1 kropla na dobę roztworu Vigantol (500 j.m. witaminy D₃).

Dawki lecznicze (powyżej 500 j.m. witaminy D na dobę) można stosować po stwierdzeniu hipokalcemii i niedoboru witaminy D.

W leczeniu wspomagającym w osteoporozie: 2 krople na dobę roztworu Vigantol (1000 j.m. witaminy D₃).

W zapobieganiu krzywicy u wcześniaków: 2 krople na dobę roztworu Vigantol (1000 j.m. witaminy D₃). Po osiągnięciu 40 tygodnia życia wieku skorygowanego dawkę profilaktyczną należy zmniejszyć. Dawkowanie musi być ustalone przez lekarza prowadzącego.

Leczenie u niemowląt w wieku od 1 do 12 miesięcy przy stwierdzonej hipokalcemii i niedoborze witaminy D₃: 6 kropli (3000 j.m.) preparatu Vigantol na dobę i wapń doustnie przez 3 miesiące, kontrolując jednocześnie stężenie wapnia, parathormonu i witaminy D₃ w krwi. Dawkowanie musi być ustalone przez lekarza prowadzącego.

Leczenie dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy z krzywicą i stwierdzoną hipokalcemią: 10 kropli (5000 j.m.) preparatu Vigantol na dobę i wapń doustnie przez 3 miesiące, kontrolując jednocześnie stężenie wapnia, parathormonu i witaminy D₃ w krwi. Dawkowanie musi być ustalone przez lekarza prowadzącego.

Leczenie schorzeń wywołanych niedoborem witaminy D u niemowląt i małych dzieci:

2-10 kropli na dobę roztworu Vigantol (1000 j.m. do 5000 j.m. witaminy D₃). Dawkowanie musi być ustalone przez lekarza prowadzącego w zależności od postaci i przebiegu choroby.

Leczenie schorzeń wywołanych niedoborem witaminy D u dorosłych: 2-10 kropli na dobę roztworu Vigantol (1000 j.m. do 5000 j.m. witaminy D₃). Dawkowanie musi być ustalone przez lekarza prowadzącego w zależności od postaci i przebiegu choroby.

Leczenie niedoczynności przytarczyc: zalecana dawka wynosi od 10 000 do 20 000 j.m. witaminy D na dobę. W zależności od stężenia wapnia w surowicy dawka dobową wynosi od 20 do 40 kropli (około 10 000-20 000 j.m. witaminy D₃). Jeśli konieczna jest wyższa dawka zaleca się stosowanie produktu zawierającego większe stężenia cholekalcyferolu. Podczas długotrwałej terapii należy regularnie sprawdzać stężenie wapnia w moczu i w surowicy oraz kontrolować czynność nerek badając zawartość kreatyniny w osoczu. Jeśli to konieczne, dawkę należy dopasować do poziomu stężenia wapnia w surowicy.

Czas stosowania i sposób podawania

Zapobieganie krzywicy u dzieci:

Produkt Vigantol podaje się dzieciom od drugiego tygodnia życia do końca pierwszego roku życia. W drugim roku życia zaleca się dodatkowe dawki roztworu Vigantol, szczególnie w miesiącach zimowych.

Krople podawać z łyżką mleka lub pokarmu. Jeśli krople podaje się do butelki lub 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 produkt 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 zabezpiecza należną podaż 400 j.m. na dobę, nie wymagają suplementacji witaminy D.

Starsze dzieci i dorośli

Produkt Vigantol podawać z łyżką płynu.

Czas stosowania zależy od rodzaju schorzenia.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną cholekalcyferol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- 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

U pacjentów cierpiących na sarkoidozę lek 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 roztworu Vigantol należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu oraz sprawdzać czynność nerek, kontrolując poziom 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 stężenie wapnia 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.

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 czasie ciąży i laktacji konieczna jest odpowiednia podaż witaminy D.

- *Dawka dobową do 500 j.m.*

Dotychczas nie jest znane ryzyko dla wymienionej dawki.

- Dawka dobowa powyżej 500 j.m.

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 matki, 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

Produkt leczniczy Vigantol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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.

W pojedynczych przypadkach opisywano zejścia śmiertelne (patrz punkt 4.9).

4.9. Przedawkowanie

U osób dorosłych przedawkowanie może wystąpić po stosowaniu 20 000 do 60 000 j.m. cholekalcyferolu na dobę przez okres kilku tygodni lub miesięcy, a u dzieci po stosowaniu 2 000 do 4 000 j.m. na dobę przez kilka miesięcy. Nie zaleca się podawania witaminy D bez nadzoru lekarza.

a) 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 miękkich.

Ergokalcyferol (witamina D₂) i cholekalcyferol (witamina D₃) mają względnie niski indeks terapeutyczny. Próg zatrucia dla witaminy D wynosi pomiędzy 40 000 i 100 000 j.m. na dobę przez 1 do 2 miesięcy u 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-hydroksykalcysterolu w surowicy.

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

b) Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

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

Objawy przewlekłego przedawkowania witaminy D mogą wymagać zwiększonego wydalania moczu.

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: Preparaty witaminy D i jej analogi
Kod ATC: A 11 CC 05

Cholekalcysterol (witamina D₃) powstaje w skórze pod wpływem ekspozycji na światło UV i jest przekształcany do biologicznie aktywnej postaci, czyli 1,25-dihydroksycholekalcysterolu 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 cholekalcysterolu, poprzez receptory steroidowe w DNA jąder komórek regulują procesy transkrypcji i translacji, warunkują syntezę białek odpowiedzialnych za wchłanianie wapnia do organizmu oraz białek biorących udział w procesach mineralizacji kości.

1,25-dihydroksycholekalcysterol wraz z parathormonem i kalcytoniną odpowiedzialny jest głównie za utrzymanie równowagi stężeń wapnia i fosforanów w organizmie. Cholekalcysterol 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-hydroksy-cholekalcyferolu, 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 alfa-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 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 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(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 1α-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. Odnacza się on niewielką aktywnością metaboliczną 1,25 (OH)₂D₃ jest regulatorem własnego metabolizmu; indukuje on 24-hydroksylazę, a hamuje 1α-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.

Wydalenie

Witamina D₃ i jej aktywne metabolity po połączeniu w wątrobie z kwasem glukuronowym, glicyną lub tauryną są wydalone 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 teratogennych substancji czynnej obserwowanej po zastosowaniu dawek 2 500 j.m/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

Średniołańcuchowe trójglicerydy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

5 lat

6 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

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 kropłomierzem, 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

Merck KGaA

Frankfurter Str. 250

64293 Darmstadt, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1785

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

25.09.1990 r. / 11.02.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO