

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-11-21
W. B. S.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml (około 40 kropli) zawiera 500 mikrogramów cholekalcyferolu (co odpowiada 20 000 j.m. witaminy D₃). Jedna kropla zawiera około 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 (około 12,5 mikrogramów lub 500 j.m. witaminy D₃).

W zapobieganiu schorzeniom w przypadku stwierdzonego ryzyka niedoboru witaminy D: 1 kropla na dobę roztworu Vigantol (około 12,5 mikrogramów lub 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 (około 25 mikrogramów lub 1000 j.m. witaminy D₃).

W zapobieganiu krzywicy u wcześniaków: 2 krople na dobę roztworu Vigantol (około 25 mikrogramów lub 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 (ok. 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 (ok. 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 (około 25 mikrogramów lub 1000 j.m. do 125 mikrogramów lub 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 dorosłych: 2-10 kropli na dobę roztworu Vigantol (około 25 mikrogramów lub 1000 j.m. do 125 mikrogramów lub 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 dostosować do 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 niedoczynnosc przytarczyc (zapotrzebowanie na witamine D moze byc obnizone z powodu okresow prawidlowej wzraliwosci na te witamine, prowadzacych do powstania ryzyka przedawkowania o przedluzonym dzialaniu). W tym przypadku dostepne sa pochodne witaminy D latwiejsze do kontrolowania.

4.4. Specjalne ostrzezenia i srodki ostrozności dotyczace stosowania

U pacjentow cierpiacych na sarkoidoze Vigantol powinien byc podawany wylaczenie z zachowaniem szczegolnej ostrozności ze wzgledu na ryzyko nadmiernej przemiany witaminy D do aktywnych metabolitow. U tych pacjentow nalezy monitorowac stężenie wapnia w surowicy oraz w moczu.

W przypadku pacjentow z niewydolnością nerek leczonych roztworem Vigantol nalezy kontrolowac metabolizm wapnia i fosforanow.

W przypadku dlugotrwalego stosowania roztworu Vigantol nalezy monitorowac stężenie wapnia w surowicy i w moczu oraz sprawdzac czynność nerek, kontrolujac poziom kreatyniny. Jest to szczegolnie wazne w przypadku pacjentow w podeszlym wieku oraz przy jednoczesnym leczeniu glikozydami nasercowymi czy diuretykami. W przypadku hiperkalcemii lub oznak zaburzenia czynności nerek nalezy zredukowac dawke lub przerwac leczenie. Zaleca sie zredukowanie dawki lub przerwanie leczenia jesli stężenie wapnia przekroczy 7,5 mmol/24 godziny (300 mg/24 godziny).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Stosowanie srodkow zobojętniajacych zawierajacych glin razem z produktem Vigantol moze prowadzic do zwiekszenia stężenie glinu w krwi, zwiekszajac ryzyko toksycznego dzialania glinu na kosci.

Srodki zobojętniajace zawierajace magnez podawane rownoczesnie z witamina D moga zwiekszac stężenie magnezu w krwi.

Fenytoina i barbiturany moga obnizac skuteczność dzialania witaminy D.

Diuretyki tiazydowe moga prowadzic do hiperkalcemii wywolanej zmniejszonym wydalaniem wapnia przez nerki. Podczas dlugotrwalego leczenia nalezy kontrolowac stężenia wapnia w surowicy i w moczu.

Jednoczesne podawanie glikokortykosteroidow moze zmniejszyc skuteczność dzialania witaminy D.

Podczas terapii witamina D toksycznosc glikozydow nasercowych moze ulec nasileniu w wyniku zwiekszonego stężenia wapnia (ryzyko rozwoju arytmii). Nalezy kontrolowac stężenie wapnia w surowicy i w moczu pacjentow oraz przeprowadzac okresowe badania EKG.

4.6. Cięża i laktacja

Dawka dobowa do 500 j.m.

Dotychczas nie jest znane ryzyko dla wymienionej dawki

Podczas cięzy nalezy unikac przedawkowania witaminy D, gdyż hiperkalcemia moze prowadzic do opóźnienia rozwoju fizycznego i umyslowego, specyficznej postaci stenozy aortalnej i retinopatii u dziecka.

Dawka dobowa powyzej 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane są wynikiem przedawkowania.

W zależności od dawki i czasu trwania leczenia może wystąpić ciężka i utrzymująca się przez długi okres czasu hiperkalcemia (za duże stężenie wapnia w krwi) z objawami ostrymi (zaburzenia rytmu serca, nudności, wymioty, zaburzenia psychiczne, zaburzenia świadomości) i przewlekłymi (wielomocz, nadmierne pragnienie, brak łaknienia, utrata masy ciała, kamica nerkowa, wapnica nerek, zwapnienia innych tkanek miękkich).

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 mięsaszowych.

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 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: 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-hydroksykalkcyferolu w surowicy.

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

b) Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

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

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 w 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. 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 przysadki, 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 witaminy 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 teratogennej 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 produktu leczniczego.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C

Chronić przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml butelka z oranżowego szkła zamykana przy pomocy nakrętki zawiera pipetę szklaną. Butelka jest umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne 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
D-64293 Darmstadt
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1785

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

25.09.1990 r. / 28.05.1999 r. / 09.07.2004 / 23.05.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 16