CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholecalciferol Patent Pharma, 20 000 IU/mL, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu (40 kropli) zawiera 500 mikrogramów cholekalcyferolu (witaminy D_3) co odpowiada 20 000 IU.
1 kropla zawiera ok. 500 IU cholekalcyferolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór.

Klarowny, przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego, lepki płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie krzywicy niedoborowej u niemowląt, noworodków i wcześniaków.
Zapobieganie niedoborowi witaminy D u dorosłych, młodzieży i dzieci z grup ryzyka.
Leczenie niedoboru witaminy D u dorosłych, młodzieży i dzieci.
Jako uzupełnienie specyficznej terapii osteoporozy u dorosłych pacjentów z niedoborem witaminy D lub zagrożonych niedoborem witaminy D.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Schemat dawkowania powinien zostać ustalony indywidualnie przez lekarza prowadzącego, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Zastosować można następujący schemat dotyczący dawkowania:

Dorośli
Zapobieganie niedoborowi witaminy D:
- 1 lub 2 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (500 IU - 1000 IU witaminy D) na dobę.

Leczenie niedoboru witaminy D:
- 2 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (1 000 IU witaminy D) na dobę. U pacjentów z rozpoznaną chorobą lub z zespołem złego wchłaniania, konieczne może być zastosowanie większych dawek. Stosując większe dawki należy uwzględnić wartość stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu [25(OH)D] w surowicy, stopień nasilenia choroby i odpowiedź pacjenta na leczenie.
  Dawka dobowa nie powinna przekraczać 8 kropli produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (4000 IU witaminy D).

Jako uzupełnienie specyficznej terapii osteoporozy u dorosłych pacjentów z niedoborem witaminy D lub zagrożonych niedoborem witaminy D.

- 2 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (1000 IU witaminy D) na dobę.

Dzieci i młodzież
Zapobieganie niedoborowi witaminy D (lub krzywicy niedoborowej):
- Wcześniaki o masie urodzeniowej >1500 g: 1 kropla produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (500 IU witaminy D) na dobę.
- Wcześniaki o masie urodzeniowej <1500 g (700-1500 g): Zalecana dawka to 2 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (1000 IU witaminy D) na dobę.
- Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku do 18 miesięcy: 1 kropla produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (500 IU witaminy D) na dobę

Zapobieganie niedoborowi witaminy D u pacjentów z grup ryzyka:
- Dzieci i młodzież (w wieku od 19 miesięcy - 17 lat): 1-2 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (500 IU- 1000 IU witaminy D) na dobę.

Leczenie niedoboru witaminy D i krzywicy niedoborowej:
Dawkę należy dostosować w zależności od pożądanego stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu [25(OH)D] w surowicy, stopnia nasilenia choroby i odpowiedzi pacjenta na leczenie.
Nie należy przekraczać następujących dawek:
- Niemowlęta i małe dzieci (wiek: 1-23 miesiące): 2 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (1000 IU witaminy D) na dobę.
- Dzieci (wiek: 2-11 lat): 4 krople produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (2000 IU witaminy D) na dobę.
- Młodzież (wiek: 12-17 lat): 8 kropli produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma (4000 IU witaminy D) na dobę.

W leczeniu krzywicy niedoborowej może być konieczne zastosowanie większych dawek.
Odpowiednią dawkę ustali lekarz prowadzący na podstawie stopnia nasilenia i progresji choroby.

Alternatywnie można zastosować się do krajowych zaleceń dotyczących dawkowania w leczeniu niedoboru witaminy D i krzywicy niedoborowej.

Szczególne populacje pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lekarz prowadzący powinien dostosować dawkę (patrz również punkt 4.4).
U pacjentów z niewydolnością wątroby może być zaburzona hydroksylacja cholekalcyferolu do 25(OH)D w wątrobie. Z tego powodu należy monitorować takich pacjentów.
W przypadku cholestatycznej choroby wątroby konieczne może być podawanie witaminy D w postaci wstrzyknięcia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/hiperkalcemią:
U pacjentów z eGFR >30 mL/min bez nadczynności przytarczyc i hiperfosfatemii nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).
Produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Cholecalciferol Patent Pharma należy regularnie monitorować stężenie wapnia w surowicy i moczu oraz kontrolować czynność nerek poprzez oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy. W razie konieczności dawkę należy zmodyfikować w zależności od stężenia wapnia w surowicy (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

Otyłość
Otyłość u pacjentów wiąże się ze zmniejszoną dostępnością biologiczną witaminy D z żywności i syntetyzowanej w skórze. Z tego względu, w zależności od stopnia otyłości, pacjenci z otyłością mogą wymagać większych dawek witaminy D.

Sposób podawania
Podanie doustne.

Profilaktyka krzywicy niedoborowej u noworodków, niemowląt i małych dzieci:
Noworodki i niemowlęta: podawanie produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma odbywa się od drugiego tygodnia życia do końca pierwszego roku życia. Po rozpoczęciu drugiego roku życia zaleca się podawanie kolejnych dawek produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma dziecku do okresu nadejścia lata (pora roku) (wiek od 12 do 18 miesięcy).

Krople dodaje się do niewielkiej ilości (około łyżeczki) wody, mleka lub kaszki. W przypadku dodania kropli do butelki z pokarmem lub kaszki, należy upewnić się, że spożyty został cały posiłek, w przeciwnym razie nie zostanie dostarczona cała dawka substancji czynnej. Krople dodaje się po ugotowaniu i schłodzeniu przygotowanego pokarmu.

Dzieci, młodzież i dorośli:
Dzieci, młodzież i dorośli: produkt leczniczy Cholecalciferol Patent Pharma należy przyjmować z łyżeczką płynu.

Długość stosowania zależy od przebiegu choroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia.
- Hiperkalciuria.
- Hiperwitaminoza D.
- Kamica nerkowa (kamienie nerkowe).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia witaminą D lekarz powinien dokładnie ocenić stan pacjenta i uwzględnić zawartość dodatkowo przyjmowanej witaminy D w niektórych rodzajach pokarmów lub w innych produktach leczniczych zawierających witaminę D. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma w skojarzeniu z metabolitami lub analogami witaminy D (np. kalcytriolem). Dodatkowe podawanie witaminy D lub wapnia powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza, aby zapobiec hiperkalcemii. W takich przypadkach należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i moczu.
W przypadku jednoczesnego stosowania z suplementami wapnia należy uwzględnić wszystkie źródła wapnia i nie przekraczać dawki np. 1000 mg/dobę.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek leczonych produktem leczniczym Cholecalciferol Patent Pharma należy monitorować wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Cholekalcyferol nie jest metabolizowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego konieczne jest zastosowanie innych postaci witaminy D (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z niewydolnością wątroby może zostać zaburzona hydroksylacja cholekalcyferolu do 25(OH)D w wątrobie (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Cholecalciferol Patent Pharma nie powinien być stosowany w przypadku rzekomej niedoczynności przytarczyc (zapotrzebowanie na witaminę D może być zmniejszone ze względu na okresową prawidłową wrażliwość na witaminę D, co wiąże się z ryzykiem długotrwałego przedawkowania). W takich przypadkach dostępne są łatwiejsze do kontrolowania pochodne witaminy D.

Produkt leczniczy Cholecalciferol Patent Pharma nie powinien być stosowany przez pacjentów szczególnie podatnych na tworzenie się kamieni nerkowych zawierających wapń.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cholecalciferol Patent Pharma u pacjentów z zaburzeniami wydalania wapnia i fosforanów przez nerki, u pacjentów leczonych pochodnymi benzotiadiazyny oraz u pacjentów unieruchomionych (ryzyko hiperkalcemii i hiperkalciurii). U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w osoczu i moczu. Należy wziąć pod uwagę ryzyko zwapnienia tkanek miękkich.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Cholecalciferol Patent Pharma u pacjentów z sarkoidozą, ze względu na ryzyko zwiększonej przemiany witaminy D do jej aktywnych metabolitów. U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w osoczu i moczu.

U pacjentów z idiopatyczną hiperkalcemią niemowląt (np. mutacją CYP24A1) ryzyko wystąpienia hiperkalcemii i efektów wtórnych (np. hiperkalciurii, wapnicy nerek, kamicy nerkowej) jest zwiększone z powodu akumulacji aktywnej witaminy D. Idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt może być bezobjawowa i nierozpoznana na początku leczenia witaminą D i może ujawnić się, stając się klinicznie jawna po suplementacji witaminą D.

Podczas leczenia równoważną dawką dobową powyżej 1000 IU witaminy D należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w nerkach oraz kontrolować czynność nerek poprzez oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy. Takie monitorowanie jest szczególnie istotne u pacjentów w podeszłym wieku oraz podczas jednoczesnego stosowania glikozydów nasercowych lub leków moczopędnych (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia hiperkalcemii należy przerwać leczenie. W przypadku wystąpienia objawów pogorszenia czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. Jeśli stężenie wapnia w moczu przekracza 7,5 mmol/24 godziny (300 mg/24 godziny), leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwdrgawkowe i przeciwpadaczkowe
Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych, takich jak fenobarbital, pochodne hydantoiny, tj. fenytoina, barbiturany jak prymidon oraz prawdopodobnie innych leków, które indukują enzymy wątrobowe, może osłabiać działanie witaminy D_3 poprzez jej dezaktywację metaboliczną, czyli aktywację mikrosomalnego układu enzymatycznego.

Ryfampicyna
Ryfampicyna może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu poprzez indukowanie enzymów wątrobowych.

Izoniazyd
Izoniazyd może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu poprzez hamowanie metabolicznej aktywacji cholekalcyferolu.

Żywice jonowymienne, środki przeczyszczające, orlistat
Leki powodujące zaburzenia wchłaniania tłuszczów, takie jak orlistat, leki przeczyszczające (olej parafinowy, olej mineralny) lub żywice jonowymienne (cholestyramina lub kolestypol), mogą zmniejszać wchłanianie witaminy D w przewodzie pokarmowym.

Aktynomycyna i imidazole
Lek cytotoksyczny - aktynomycyna i imidazolowe leki przeciwgrzybicze zaburzają aktywność witaminy D_3 poprzez hamowanie przemiany 25-hydroksycholekalcyferolu do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, dokonywanej w nerkach przez enzym 1-hydroksylazę 25-hydroksywitaminy D.

Glikokortykosteroidy
Ze względu na zwiększenie metabolizmu witaminy D jej działanie może być osłabione.

Diuretyki tiazydowe, hydrochlorotiazyd
Jednoczesne stosowanie pochodnych benzotiadiazyny (diuretyków tiazydowych) zwiększa ryzyko hiperkalcemii z powodu zmniejszenia wydalania wapnia przez nerki. Dlatego należy monitorować stężenie wapnia w osoczu i moczu.

Glikozydy nasercowe
Doustne podawanie witaminy D może zwiększać skuteczność i toksyczność preparatów naparstnicy (ryzyko zaburzeń rytmu serca) w wyniku zwiększenia stężenia wapnia. U pacjentów należy monitorować elektrokardiogram (EKG) oraz monitorować stężenie wapnia w osoczu i w moczu, a w razie potrzeby także stężenie digoksyny lub digitoksyny w osoczu.

Kalcytonina, azotan galu, bisfosfoniany, plikamycyna:
Jednoczesne stosowanie kalcytoniny, azotanu galu, bisfosfonianów lub plikamycyny z witaminą D może osłabiać działanie tych preparatów w leczeniu hiperkalcemii.

Magnez
Podczas leczenia witaminą D nie należy przyjmować preparatów zawierających magnez (takich jak leki zobojętniające sok żołądkowy) ze względu na ryzyko hipermagnezemii.

Fosfor
Jednoczesne stosowanie suplementów fosforu w dużych dawkach może zwiększać ryzyko hiperfosfatemii.

Glin
Witamina D może zwiększać wchłanianie glinu w przewodzie pokarmowym, a tym samym zwiększać jego stężenie w surowicy. Należy unikać długotrwałego lub nadmiernego stosowania leków zobojętniających zawierających glin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- **Dawki od 500 IU do 1000 IU na dobę:**

W okresie ciąży i karmienia piersią konieczna jest odpowiednia podaż witaminy D. Zalecana dobowa dawka witaminy D w okresie ciąży i karmienia piersią jest zgodna z krajowymi/europejskimi wytycznymi i wynosi około 600 IU.

Ciąża
Dawki dobowe powyżej 600 IU należy przyjmować tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie wskazane i zdecydowanie konieczne do skorygowania niedoboru witaminy D. Dlatego dawka dobowa nie powinna przekraczać 1 kropli.
W okresie ciąży dawka dobowa nie powinna przekraczać 4000 IU witaminy D.
Należy unikać przedawkowania witaminy D w okresie ciąży, ponieważ długotrwała hiperkalcemia może prowadzić do upośledzenia fizycznego i umysłowego, nadzastawkowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka.
Brak doniesień, aby witamina D w dawkach terapeutycznych miała działanie teratogenne u ludzi.
Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ dużych dawek witaminy D na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Produkt leczniczy Cholecalciferol Patent Pharma może być stosowany podczas karmienia piersią w przypadku niedoboru witaminy D. Witamina D i jej metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Należy wziąć to pod uwagę podczas podawania dziecku dodatkowej witaminy D.

Płodność
Nie oczekuje się, by prawidłowe stężenia endogennej witaminy D miały niepożądany wpływ na płodność. Wpływ dużych dawek witaminy D na płodność nie jest znany.

- **Dawki ≥5000 IU na dobę:**

W okresie ciąży i karmienia piersią nie zaleca się stosowania dużych dawek powyżej 4000 IU na dobę. W okresie ciąży i karmienia piersią konieczna jest odpowiednia podaż witaminy D. Zalecana dobowa dawka witaminy D w okresie ciąży i karmienia piersią zgodnie z krajowymi/europejskimi wytycznymi wynosi około 600 IU.

Ciąża

Należy unikać przedawkowania witaminy D w okresie ciąży, ponieważ długotrwała hiperkalcemia może prowadzić do upośledzenia fizycznego i umysłowego, nadzastawkowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka.
W okresie ciąży dobowa dawka nie powinna przekraczać 4000 IU witaminy D. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ dużych dawek witaminy D na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie należy stosować dużych dawek witaminy D w okresie karmienia piersią. Witamina D i jej metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Jeśli leczenie produktem leczniczym Cholecalciferol Patent Pharma jest klinicznie wskazane w okresie karmienia piersią, należy to uwzględnić podczas podawania dziecku dodatkowej dawki witaminy D.

Płodność

Nie oczekuje się, by prawidłowe stężenia endogennej witaminy D miały niepożądany wpływ na płodność. Wpływ dużych dawek witaminy D na płodność nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Cholecalciferol Patent Pharma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Częstość występowania działań niepożądanych**		
	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	**Rzadko** (≥1/10 000 do <1/1 000)	**Częstość nieznana** (nie można być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkalcemia i hiperkalciuria		
Zaburzenia żołądka i jelit			Zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha lub biegunka.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka lub 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

Objawy przedawkowania
Ostre i przewlekłe przedawkowanie witaminy D_3 może prowadzić do hiperkalcemii, która może być długotrwała i zagrażająca życiu.
Objawy zatrucia są mało specyficzne i obejmują pragnienie, odwodnienie, nudności, wymioty, początkowo częstą biegunkę prowadzącą następnie do zaparć, zapalenie trzustki, jadłowstręt, uczucie zmęczenia, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, osłabienie mięśni, utrzymującą się senność, zaburzenia świadomości, zaburzenia rytmu serca, azotemię, nadmierne pragnienie i wielomocz oraz (w stadium przedterminalnym) nadmierne odwodnienie.

Dawki dobowe do 500 IU:
Przewlekłe przedawkowanie witaminy D może prowadzić do hiperkalcemii i hiperkalciurii. W przypadku znacznego przekraczania wymaganej dawki przez dłuższy czas, może dojść do zwapnienia narządów miąższowych.

Dawki dobowe powyżej 500 IU:
Cholekalcyferol (witamina D_3) ma stosunkowo wąski zakres terapeutyczny. U dorosłych z prawidłową czynnością przytarczyc, próg zatrucia witaminą D wynosi od 40 000 do 100 000 IU na dobę przez 1 do 2 miesięcy. Noworodki, niemowlęta i małe dzieci mogą jednak być wrażliwe na znacznie niższe stężenia. Dlatego nie zaleca się suplementacji witaminy D bez nadzoru lekarza.

Poza zwiększeniem stężenia fosforu w surowicy i w moczu, przedawkowanie może prowadzić do zespołu hiperkalcemii, a w konsekwencji do odkładania się wapnia w tkankach, zwłaszcza w nerkach (kamica nerkowa, wapnica nerek, niewydolność nerek), a także w naczyniach krwionośnych.

Leczenie przedawkowania

Dawki dobowe do 500 IU:
Objawy przewlekłego przedawkowania witaminy D mogą wymagać zastosowania wymuszonej diurezy, a także podania glikokortykosteroidów i kalcytoniny.

Dawki dobowe powyżej 500 IU:
W razie przedawkowania konieczne jest podjęcie działań terapeutycznych mających na celu wyrównanie przewlekłej hiperkalcemii i potencjalnie zagrażającej życiu.

Przede wszystkim należy przerwać przyjmowanie witaminy D; unormowanie hiperkalcemii spowodowanej zatruciem witaminą D trwa kilka tygodni.

W zależności od stopnia zaawansowania hiperkalcemii można stosować dietę ubogą w wapń lub dietę bezwapniową, przyjmować duże ilości płynów, stosować wymuszoną diurezę z użyciem furosemidu oraz podawać glikokortykosteroidy i kalcytoninę.

Jeśli czynność nerek jest prawidłowa, wysoką skuteczność w obniżaniu stężenia wapnia mają wlewy izotonicznego roztworu NaCl (3-6 l w ciągu 24 godzin) z dodatkiem furosemidu oraz - w niektórych sytuacjach - edetynianu sodu w ilości 15 mg/kg masy ciała/godzinę, przy ciągłym monitorowaniu stężenia wapnia i EKG. W przypadku skąpomoczu wskazana jest hemodializa (z bezwapniowym dializatem).

Nie jest znana swoista odtrutka.

Zaleca się poinformowanie pacjentów poddawanych długotrwałej terapii dużymi dawkami witaminy D o objawach potencjalnego przedawkowania (nudności, wymioty, początkowa częsta biegunka prowadząca do zaparć, jadłowstręt, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, osłabienie mięśni, senność, azotemia, nadmierne pragnienie i wielomocz).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D, cholekalcyferol, kod ATC: A11CC05

Cholekalcyferol (witamina D_3) jest syntetyzowany w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania UV i jest przekształcany do biologicznie aktywnej postaci (1,25-dihydroksycholekalcyferolu) w dwóch etapach hydroksylacji: najpierw w wątrobie (w pozycji C25), a następnie w tkance nerek (w pozycji C1). 1,25-dihydroksycholekalcyferol wraz z parathormonem i kalcytoniną odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Witamina D_3 w swojej aktywnej biologicznie postaci pobudza wchłanianie wapnia w jelitach, wbudowanie wapnia do osseiny i uwalnianie wapnia z tkanki kostnej. W jelicie cienkim sprzyja szybkiemu i opóźnionemu wchłanianiu wapnia. Stymuluje również bierny i czynny transport fosforanów. W nerkach hamuje wydalanie wapnia i fosforanów poprzez stymulację wchłaniania zwrotnego. Wytwarzanie parathormonu (PTH) w przytarczycach jest bezpośrednio hamowane przez biologicznie aktywną postać cholekalcyferolu. Wydzielanie PTH jest dodatkowo hamowane przez zwiększone wchłanianie wapnia w jelicie cienkim pod wpływem biologicznie czynnej witaminy D_3.

Na podstawie sposobu wytwarzania, regulacji fizjologicznej i mechanizmu działania, tzw. witaminę D_3 można uznać za prekursora hormonów steroidowych. Oprócz fizjologicznego wytwarzania w skórze, cholekalcyferol może być dostarczany w żywności lub w postaci produktów leczniczych. Tym ostatnim sposobem można doprowadzić do przedawkowania lub zatrucia ze względu na pominięcie fizjologicznego hamowania syntezy witaminy D w skórze.

Naturalne występowanie i zapotrzebowanie:
Zapotrzebowanie na witaminę D u osób dorosłych wynosi 20 mikrogramów, co odpowiada 800 IU na dobę. Zdrowe osoby dorosłe mogą pokrywać zapotrzebowanie w procesie syntezy endogennej, poprzez wystarczającą ekspozycję na światło słoneczne. Spożycie wraz z żywnością ma tylko znaczenie drugorzędne, ale może odgrywać ważną rolę w pewnych krytycznych warunkach (klimat, styl życia).

Szczególnie bogate w witaminę D są tran i ryby, natomiast niewielkie ilości występują w mięsie, jajach, żółtkach jaj, mleku, produktach mlecznych i awokado.

Objawy niedoboru witaminy D:
Oznaki niedoboru witaminy D mogą występować u niedojrzałych wcześniaków, niemowląt karmionych wyłącznie piersią przez ponad sześć miesięcy bez pokarmów uzupełniających zawierających wapń oraz u dzieci na ścisłej diecie wegetariańskiej. Przyczynami rzadko występującego niedoboru witaminy D u osób dorosłych mogą być niedostateczne spożycie w diecie, niewystarczająca ekspozycja na promieniowanie UV, zaburzenia wchłaniania i trawienia, marskość wątroby oraz niewydolność nerek.

Niedobór witaminy D powoduje zaburzenia wapnienia kości (krzywica) lub utratę wapnia z kości (osteomalacja). Niedobór wapnia i (lub) witaminy D prowadzi do odwracalnego zwiększenia wydzielania parathormonu. Ta wtórna nadczynność przytarczyc powoduje zwiększoną przebudowę tkanki kostnej, co może prowadzić do kruchości i złamań kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

<u>Wchłanianie</u>

W dawkach zawartych w pożywieniu, witamina D jest prawie całkowicie z niego wchłaniana. Jest wchłaniana wraz z lipidami zawartymi w żywności i kwasami żółciowymi, dlatego podawanie jej z głównym posiłkiem może ułatwić wchłanianie.

Dystrybucja i metabolizm
Cholekalcyferol jest metabolizowany w wątrobie przez hydroksylazę mikrosomalną do 25-hydroksycholekalcyferolu [25(OH)D_3]. Następnie w nerkach ulega przemianie do biologicznie czynnej postaci - 1,25-dihydroksycholekalcyferolu.
Po podaniu pojedynczej dawki cholekalcyferolu maksymalne stężenia głównej postaci magazynowanej, 25(OH)D_3, w surowicy są osiągane po około tygodniu. 25(OH)D_3 jest następnie powoli eliminowany z surowicy, przy czym okres półtrwania wynosi około 50 dni. Po podaniu dużych dawek witaminy D, stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy mogą być zwiększone przez kilka miesięcy. Hiperkalcemia spowodowana przedawkowaniem może utrzymywać się przez kilka tygodni (patrz punkt 4.9).

Eliminacja
Metabolity krążą we krwi związane ze swoistą α-globuliną i są wydalane głównie z żółcią i kałem.

Właściwości w szczególnych grupach pacjentów
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisano klirens metaboliczny niższy o 57% w porównaniu z osobami zdrowymi.
U pacjentów z zaburzeniami wchłaniania występuje zmniejszone wchłanianie i zwiększona eliminacja witaminy D_3. Osoby otyłe mogą mieć mniejszą zdolność do utrzymania odpowiedniego poziomu witaminy D_3 poprzez ekspozycję na światło słoneczne i mogą wymagać większych dawek doustnych witaminy D_3 w celu wyrównania niedoboru (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach toksyczności po podaniu pojedynczej i wielokrotnej dawki działanie obserwowano tylko po podaniu dużych dawek. W badaniach na zwierzętach po podaniu bardzo dużych dawek obserwowano działanie teratogenne. Prawidłowe endogenne stężenia cholekalcyferolu nie wykazują potencjalnego działania mutagennego (wynik ujemny w teście Amesa). Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.
Poza informacjami zamieszczonymi w innych częściach ChPL nie ma żadnych dodatkowych informacji istotnych dla oceny bezpieczeństwa stosowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki wynosi 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 mL roztworu w butelce z brunatnego szkła typu III, zamykanej zakrętką z HDPE, z kroplomierzem z LDPE, umieszczonej w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowizna 14A
05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29640

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.04.2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.07.2026