# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vigantoletten 500, 12,5 mikrogramów (500 j.m.), tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 12,5 mikrogramów cholekalcyferolu, co odpowiada 500 j.m. witaminy $D_3$.
Cholekalcyferol w postaci proszku zawierający: cholekalcyferol, D,L-α-tokoferol, triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha, skrobię modyfikowaną, sodu askorbinian, sacharozę, krzemionkę koloidalną bezwodną.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Sacharoza: 1,05 mg/tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.
Białawe, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki, o średnicy około 7,1 mm i grubości około 2,2 mm, ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem: „EM 60” po jednej stronie oraz rowkiem po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych.
- Zapobieganie schorzeniom w przypadku występowania ryzyka niedoboru witaminy D u dzieci i dorosłych.
- Zapobieganie niedoborom witaminy D u dzieci i dorosłych.
- Leczenie wspomagające w osteoporozie u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Dzieci*
Jedna tabletka na dobę (co odpowiada 0,0125 mg lub 500 j.m. witaminy D).

U noworodków, niemowląt i małych dzieci lek należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.
Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

*Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)*
Dwie tabletki 500 j.m. na dobę (co odpowiada 0,025 mg lub 1000 j.m. witaminy D).

Bez nadzoru lekarza nie należy stosować produktu leczniczego długotrwale lub w dawkach większych niż zalecane.

*Leczenie wspomagające w osteoporozie u dorosłych*
Cztery tabletki na dobę (co odpowiada 0,050 mg lub 2000 j.m. witaminy D).

Bez nadzoru lekarza nie należy stosować produktu leczniczego długotrwale lub w dawce 2000 j.m. na dobę albo większej.

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

Sposób podawania

*Noworodki, niemowlęta i małe dzieci*

Należy rozpuścić tabletkę w wodzie na łyżeczce (do herbaty) i podać zawiesinę wodną dziecku bezpośrednio do ust, najlepiej podczas posiłku. Przed podaniem należy się upewnić czy tabletka uległa całkowitemu rozpuszczeniu.

Nie zaleca się dodawania tak sporządzonej zawiesiny wodnej do zawartości butelki niemowlęcia (noworodka) lub innego pokarmu, gdyż wówczas nie można zagwarantować przyjęcia pełnej dawki produktu. Jeśli jednak produkt leczniczy Vigantoletten 500 w tabletkach musi zostać podany z pokarmem (płynnym), konieczne jest wcześniejsze zagotowanie pokarmu (mleka).

Należy uwzględnić zawartość witaminy D w pokarmie, jeśli przyjmuje się równocześnie pokarm z dodatkiem witaminy D i produkt leczniczy Vigantoletten 500.

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 j.m. na dobę, nie wymagają suplementacji witaminy D.

*Dorośli*
Należy zażyć tabletkę popijając wystarczającą ilością płynu.

## 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (cholekalcyferol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia i (lub) hiperkalciuria
- Kamica nerkowa i (lub) ciężka niewydolność nerek.
- Rzekoma niedoczynność przytarczyc (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, których stężenie można 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 stężenia wapnia w surowicy i w moczu.

U pacjentów chorych na sarkoidozę, produkt leczniczy Vigantoletten 500 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 zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem leczniczym Vigantoletten 500 należy kontrolować metabolizm wapnia i fosforanów.

Produkt leczniczy Vigantoletten 500 powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności u niemowląt i małych dzieci z powodu możliwej nieumiejętności połknięcia tabletek i możliwości udławienia się. W przypadku tej grupy wiekowej pacjentów, należy rozpuszczać tabletki zgodnie z instrukcją lub stosować produkty w postaci kropli lub emulsji.

W przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Vigantoletten 500, zwłaszcza w dawce dobowej przekraczającej 1000 j.m. 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 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).

W przypadku długotrwałego stosowania dawek witaminy D przekraczających 1000 j.m. na dobę, należy monitorować stężenie wapnia we krwi, szczególnie u noworodków i niemowląt, które mogą silniej 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(OH)D (25-hydroksycholekalcyferolu) w surowicy oraz monitorowania stężenia 25(OH)D i wapnia w surowicy.

Produkt leczniczy Vigantoletten 500 zawiera sacharozę.
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy lub niedoborem sacharazy - izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Vigantoletten 500 zawiera sód.
Produkt leczniczy Vigantoletten 500 zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie produktów zobojętniających zawierających glin razem z produktem leczniczym Vigantoletten 500 może prowadzić do zwiększenia stężenia glinu w krwi, zwiększając ryzyko toksycznego działania glinu na kości.

Produkty zobojętniające zawierające magnez podawane równocześnie z witaminą D mogą zwiększać stężenie magnezu we krwi.

Fenytoina i barbiturany mogą obniżać skuteczność działania witaminy D. Stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu 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 produktem leczniczym Vigantoletten 500, 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 dobowa do 500 j.m.
Dotychczas nie jest znane ryzyko dla wymienionej dawki.

Podczas ciąży należy unikać przedawkowania witaminy D, gdyż hiperkalcemia może prowadzić do opóźnienia rozwoju fizycznego i umysłowego, nadzastawkowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka.

Dawka dobowa powyżej 500 j.m.
W okresie ciąży produkt leczniczy Vigantoletten 500 należy przyjmować jedynie wtedy, gdy istnieje wyraźne wskazanie do jego stosowania i tylko w dawce niezbędnej do usunięcia niedoboru. W okresie ciąży należy unikać przedawkowania witaminy D, gdyż hiperkalcemia może prowadzić do opóźnienia rozwoju fizycznego i umysłowego, nadzastawkowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka.

Witamina D oraz jej metabolity przenikają do mleka karmiących kobiet, 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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Vigantoletten 500 nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Częstość** | **Działania niepożądane** |
|---|---|---|
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Nieznana | Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha lub biegunka. |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nieznana | Reakcje nadwrażliwości, takie jak: świąd skóry, wysypka lub pokrzywka |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Nieznana | Hiperkalcemia i hiperkalciuria w przypadku przedłużonego stosowania dużych dawek. |

W pojedynczych przypadkach opisywano zgony (patrz punkt: 4.9).

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 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. 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 Vigantoletten 500 w ilościach znacznie przewyższających zapotrzebowanie organizmu na witaminę D przez dłuższy czas może prowadzić do zwapnienia narządów miąższowych.

Ergokalcyferol (witamina $D_2$) i cholekalcyferol (witamina $D_3$) 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 mniejsze stężenia. Z tego powodu nie należy przyjmować witaminy D bez nadzoru lekarza.

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 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.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania
W przypadku przedawkowania witaminy $D_3$ 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 zmniejszyć 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 większymi 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

Cholekalcyferol (witamina $D_3$) 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. 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.

Witamina D wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego. Wykazano wysokie stężenie wysoce specyficznego receptora witaminy D (VDR, ang. highly specific vitamin D receptor) w komórkach immunokompetentnych, szczególnie w makrofagach, komórkach dendrytycznych oraz limfocytach T i B. Ze względu na swoją biosyntezę, regulację fizjologiczną i mechanizm działania, witamina $D_3$ jest uważana za prekursor hormonu steroidowego o plejotropowym działaniu na organizm.

Niedobory witaminy D mogą prowadzić do zaburzeń immunologicznych (częste przeziębienia i infekcje) oraz osłabienia siły mięśniowej. Długotrwały niedobór witaminy D może prowadzić do poważniejszych zaburzeń, takich jak rozwój osteoporozy i deformacji kości.
W przypadkach osłabienia mięśni lub zmniejszenia masy mięśniowej (np. u osób starszych lub pacjentów po udarze) suplementacja witaminy D zmniejsza liczbę upadków i pozytywnie wpływa na siłę mięśni. Nawet niewielki niedobór witaminy D obniża siłę mięśni szkieletowych, a jego

uzupełnienie prowadzi do poprawy sprawności fizycznej, zmniejsza ryzyko upadków i przyspiesza regenerację po złamaniach u osób rehabilitowanych.

Przy niedoborach witaminy D występują zaburzenia wapnienia kości (krzywica u dzieci) lub utrata wapnia z kości (osteomalacja u dorosłych).

Niedobór wapnia i(lub) witaminy D powoduje odwracalne zwiększenie wydzielania parathormonu. Ta wtórna nadczynność przytarczyc prowadzi do zwiększonej przebudowy tkanki kostnej, co może skutkować deformacjami kości u dzieci, podczas gdy u dorosłych może prowadzić do zmniejszenia masy kostnej, a w skrajnych przypadkach do złamań kości.

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 i przetworach mlecznych.

Objawy niedoboru mogą pojawić się u wcześniaków, noworodków i niemowląt, które były karmione wyłącznie piersią przez ponad sześć miesięcy bez dodatku innego pokarmu zawierającego wapń oraz u dzieci będących na ścisłej diecie wegetariańskiej.

Niedobór witaminy D jest powszechny w ogólnej populacji. Przyczyny niedoboru witaminy D obejmują: niedobory żywieniowe, niewystarczającą ekspozycję na światło UV [mieszkańcy wysokich szerokości geograficznych (> 35°), osoby spędzające większość czasu w pomieszczeniach, pracujące w nocy lub o ciemnej karnacji], zaburzenia wchłaniania jelitowego oraz słabe trawienie składników odżywczych, marskość wątroby oraz niewydolność nerek.

Niedobór witaminy D definiuje się jako stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) < 20 ng/ml (< 50 nmol/l); docelowe stężenie zapewniające optymalne działanie witaminy D wynosi 30-50 ng/ml (75-125 nmol/l).

## 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)$D_3$). 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)$D_3$, ulega przemianie do kalcytriolu (1,25$(OH)_2D_3$).
Witamina $D_3$ oraz jej aktywne metabolity mogą być magazynowane głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej przez długi okres. U ludzi zdrowych stężenie witaminy $D_3$ w surowicy wynosi 1,3 nmol/l, a okres półtrwania ($t_{½}$) wynosi 19 do 25 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 16 dni, a kalcytriolu od 3 do 6 godzin.

**Metabolizm**
Metabolizm witaminy $D_3$ prowadzi do powstania aktywnych farmakologicznie metabolitów.
W wątrobie witamina ta ulega hydroksylacji w pozycji 25 do 25(OH)$D_3$ 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.
We krwi kalcyfediol jest głównym krążącym metabolitem o niewielkiej aktywności. Fizjologiczne stężenie 25(OH)$D_3$ wynosi 10 do 125 nmol/l, a $t_{½}$ -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) $D_3$ 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$(OH)_2D_3$) powstający w nerkach przy wystarczającym stężeniu wapnia i aktywnych metabolitów $D_3$. Odznacza się on niewielką aktywnością metaboliczną. 1,25 $(OH)_2D_3$ jest regulatorem własnego metabolizmu; indukuje on 24-hydroksylazę, a hamuje 1α-hydroksylazę. Podczas metabolizmu witaminy $D_3$ mogą jeszcze powstawać: 1,24,25-trihydroksycholekacyferol i 25,26-dihydroksycholecalcyferol.
Część (około 25% dawki) hydroksylowych metabolitów ulega sprzęganiu 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.

### 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 masy ciała 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

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ C)
Talk
Magnezu stearynian

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.
Chronić przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 90 tabletek.
Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego 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/1784

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.09.1992 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO