

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholecalciferol mibe, 50 000 IU, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 1,25 mg cholekalcyferolu (co odpowiada 50 000 IU witaminy D₃).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 0,073 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Twarde, kapsułki żelatynowe (rozmiar 3) z nieprzezroczystym pomarańczowym korpusem i nieprzezroczystym żółtym wieczkiem, wypełnione bezbarwnym do lekko żółtego oleistym płynem. Kapsułki mają bezbarwną opaskę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Początkowe leczenie klinicznie istotnego niedoboru witaminy D u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego, w zależności od zakresu niezbędnej suplementacji witaminą D. Dawkę należy dostosować w zależności od pożądanego stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D₃) w surowicy krwi, ciężkości choroby i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zalecenia dotyczące dawkowania:

Dorośli

1 kapsułka (50 000 IU) tygodniowo przez okres do 6 tygodni.

Następnie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki podtrzymującej, w zależności od pożądanego stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) w surowicy krwi, ciężkości choroby i reakcji pacjenta na leczenie.

Można również stosować się do krajowych wytycznych dotyczących dawkowania w leczeniu niedoboru witaminy D.

Czas stosowania jest zwykle ograniczony do pierwszego miesiąca leczenia, w zależności od decyzji lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Cholecalciferol mibe nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności korygowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) hiperkalcemią

Produktu leczniczego Cholecalciferol mibe nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością wody, najlepiej podczas głównego posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, żółcień pomarańczową FCF (E 110) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- hiperkalcemia,
- hiperkalciuria,
- hiperwitaminoza D,
- rzekoma niedoczynność przytarczyc,
- kamica nerkowa,
- ciężka niewydolność nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cholecalciferol mibe nie powinien być przyjmowany przez pacjentów, którzy są szczególnie podatni na tworzenie się kamieni nerkowych zawierających wapń.

Cholecalciferol mibe należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek będących w trakcie leczenia pochodnymi benzotiadiazyny oraz u unieruchomionych pacjentów (ryzyko hiperkalcemii, hiperkalciuria). U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia i fosforanów. Należy również wziąć pod uwagę ryzyko zwapnienia tkanek miękkich. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek cholecalciferol nie jest prawidłowo metabolizowany, dlatego należy stosować inne rodzaje witaminy D (patrz punkt 4.3).

U pacjentów chorujących na sarkoidozę Cholecalciferol mibe należy stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności, ze względu na ryzyko zwiększonej przemiany witaminy D do jej aktywnych metabolitów. U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w osoczu oraz w moczu.

Produktu leczniczego Cholecalciferol mibe nie należy stosować w przypadku występowania rzekomej nadczynności przytarczyc (zapotrzebowanie na witaminę D może być obniżone w okresach prawidłowej wrażliwości na tę witaminę, co stwarza ryzyko długoterminowego przedawkowania). W takich przypadkach są dostępne pochodne witaminy D, których stężenie łatwiej jest kontrolować.

W przypadku leczenia dużymi dawkami i (lub) długotrwałego leczenia, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w nerkach oraz kontrolować czynność nerek poprzez pomiar stężenia kreatyniny. Takie monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz w trakcie jednoczesnego stosowania glikozydów nasercowych lub leków moczopędnych (patrz punkt 4.5). Dotyczy to również pacjentów, którzy są szczególnie podatni na tworzenie się kamieni nerkowych zawierających wapń.

W przypadku hiperkalcemii lub objawów zaburzenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. Jeśli wystąpi hiperkalciuria (ponad 7,5 mmol, co odpowiada 300 mg wapnia/24 godziny), należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

W przypadku niektórych pacjentów należy rozważyć konieczność dodatkowej suplementacji wapnia. Suplementy wapnia należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza, aby zapobiec hiperkalcemii.

Przed rozpoczęciem leczenia witaminą D, lekarz powinien starannie ocenić stan pacjenta i wziąć pod uwagę inne produkty lecznicze zawierające witaminę D jak również witaminę D sztucznie dodawaną do różnych rodzajów żywności.

Cholecalciferol mibe zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110)

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110) może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwdrgawkowe i barbiturany

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. fenytoiny) lub barbituranów (i prawdopodobnie innych leków, które indukują enzymy wątrobowe) może zmniejszać działanie witaminy D₃ poprzez jej dezaktywację metaboliczną.

Ryfampicyna

Ryfampicyna może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu poprzez indukcję enzymów wątrobowych.

Izoniazyd

Izoniazyd może zmniejszać skuteczność cholekalcyferolu poprzez zahamowanie jego aktywacji metabolicznej.

Wymienniki jonowe, leki przeczyszczające, orlistat

Leki, które powodują zaburzenia wchłaniania tłuszczu, np. orlistat, parafina ciekła lub kolestyraina, mogą zmniejszyć wchłanianie witaminy D w przewodzie pokarmowym.

Aktynomycyna i imidazole

Lek cytotoksyczny – aktynomycyna i imidazolowe leki przeciwgrzybicze zaburzają aktywność witaminy D₃ poprzez hamowanie przemiany 25-hydroksycholekalcyferolu do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu dokonywanej w nerkach przez enzym 1-hydrolazę 25-hydroksywitaminy D.

Glikokortykosteroidy

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

Diuretyki tiazydowe

Jednoczesne podawanie pochodnych benzotiadiazyny (diuretyków tiazydowych) zwiększa ryzyko hiperkalcemii poprzez zmniejszenie wydalania wapnia przez nerki. Dlatego należy kontrolować stężenie wapnia w osoczu i w moczu.

Metabolity lub analogi witaminy D:

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cholecalciferol mibe z metabolitami lub analogami witaminy D.

Glikozydy nasercowe:

Doustne podawanie witaminy D może nasilać działanie i toksyczność naparstnicy w wyniku zwiększenia stężenia wapnia (ryzyko arytmii serca). U pacjentów należy przeprowadzać badania EKG oraz monitorować stężenie wapnia w osoczu i w moczu, a także w razie potrzeby – stężenie digoksyny lub digitoksyny w osoczu.

Ketokonazol

Ketokonazol może hamować zarówno syntetyczne, jak i kataboliczne enzymy witaminy D. Po podawaniu zdrowym mężczyznom ketokonazolu w dawce od 300 mg na dobę do 1200 mg na dobę przez tydzień zaobserwowano zmniejszenie stężenia endogennej witaminy D w surowicy. Nie przeprowadzono jednak badań in vivo dotyczących interakcji ketokonazolu z witaminą D.

Magnez i fosfor

Podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami witaminy D nie można przyjmować produktów zawierających magnez (takich jak leki zobojętniające sok żołądkowy) ze względu na ryzyko hipermagnezarii. Produkty zawierające fosfor stosowane jednocześnie w dużych dawkach mogą zwiększać ryzyko hiperfosfatarii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cholecalciferol mibe w czasie ciąży. Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania cholekalcyferolu (witaminy D₃) u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W czasie ciąży kobiety powinny postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, ponieważ ich wymagania mogą się różnić w zależności od ciężkości choroby i reakcji na leczenie.

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

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią. Witamina D i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu cholekalcyferolu na płodność. Nie należy się spodziewać jakiegokolwiek niepożądanego wpływu prawidłowych, endogennych stężeń witaminy D na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cholecalciferol mibe nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość działań niepożądanych (MedDRA)		
	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkalcemia i hiperkalciuria		

Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia, wzdęcia, nudności, ból brzucha, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		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

Objawy przedawkowania

Ostre i przewlekłe przedawkowanie witaminy D₃ może prowadzić do hiperkalcemii, która może się utrzymywać i w niektórych przypadkach zagrażać życiu.

Objawy zatrucia są mało specyficzne, przejawiają się w postaci pragnienia, odwodnienia, nudności, wymiotów, początkowej częstej biegunki prowadzącej do zaparć, anoreksji, znużenia, bólu głowy, bólu mięśni, bólu stawów, osłabienia mięśni i uporczywej senności, zaburzeń świadomości, arytmii, azotemii, polidypii oraz wielomoczu i (na etapie przedterminalnym) odwodnienia. Dlatego ostrzega się przed przyjmowaniem witaminy D bez nadzoru lekarskiego.

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.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

Objawy przewlekłego przedawkowania witaminy D mogą wymagać zastosowania wymuszonej diurezy, a także podania glikokortykosteroidów i kalcytoniny.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie często przewlekłej i potencjalnie zagrażającej życiu hiperkalcemii.

Przed wszystkim należy odstawić witaminę D; przywrócenie prawidłowego stężenia wapnia we krwi po zatruciu witaminą D zajmuje kilka tygodni.

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

Nie ma specyficznego antidotum.

Zaleca się, aby pacjentów długotrwale leczonych większymi dawkami witaminy D poinformować o objawach możliwego przedawkowania (nudności, wymioty, początkowa częsta biegunka prowadząca do zaparć, jadłowstręt, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, osłabienie mięśni, senność, azotemia, polidypsja i wielomocz).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i jej analogi

Kod ATC: A11CC05

Cholekalcyferol (witamina D₃) jest syntetyzowany w skórze pod wpływem ekspozycji na światło UV z 7-dehydrocholesterolu i jest przekształcany do biologicznie aktywnej postaci (1,25-dihydroksycholekalcyferolu) w dwóch etapach hydroksylacji: najpierw w wątrobie (w pozycji 25), a następnie w nerkach (w pozycji 1). 1,25-dihydroksycholekalcyferol wraz z parathormonem i kalcytoniną odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Witamina D₃ w swojej biologicznie aktywnej 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 aktywny transport fosforanów. W nerkach hamuje wydalanie wapnia i fosforanów poprzez promowanie wchłaniania kanalikowego. Wytwarzanie parathormonu (PTH) w przytarczycach jest bezpośrednio hamowane przez biologicznie aktywną postać cholekalcyferolu. Wydzielanie PTH jest dodatkowo hamowane przez zwiększenie wchłaniania wapnia w jelicie cienkim pod wpływem biologicznie czynnej witaminy D₃.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W dawkach spotykanych w pożywieniu witamina D jest prawie całkowicie z niego wchłaniana. Witamina D jest wchłaniana z tłuszczami zawartymi w pokarmie oraz z kwasami żółciowymi, dlatego też podawanie jej z głównym posiłkiem może ułatwić wchłanianie.

Dystrybucja i metabolizm

Cholekalcyferol jest metabolizowany w wątrobie przez hydroksylazę mikrosomalną do 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D₃). Następnie w nerkach ulega przemianie do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu – postaci biologicznie czynnej. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej cholekalcyferolu, maksymalne stężenia głównej postaci magazynowanej – 25(OH)D₃ są osiągane po około tygodniu. 25(OH)D₃ jest następnie powoli wydalany z okresem półtrwania w surowicy wynoszącym około 50 dni. Po przyjęciu dużych dawek witaminy D, stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy może być zwiększone przez kilka miesięcy. Hiperkalcemia wywołana przez przedawkowanie może utrzymywać się przez kilka tygodni (patrz punkt 4.9).

Wydalenie

Metabolity krążą we krwi związane ze specyficzną α -globiną. Wydalane są głównie z żółcią i kałem.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zgłaszany jest klirens metaboliczny niższy o 57% w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Zmniejszone wchłanianie i zwiększone wydalenie witaminy D₃ występuje u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania. Osoby otyłe są mniej zdolne do utrzymania poziomu witaminy D₃ poprzez ekspozycję na światło słoneczne i mogą wymagać większych dawek doustnych witaminy D₃ w celu uzupełnienia niedoborów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych polegających na podaniu wielokrotnych dawek, działanie toksyczne obserwowano tylko w przypadku zastosowania dawki odpowiednio przekraczającej maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje, że taka toksyczność może wystąpić tylko w przypadku przewlekłego przedawkowania, mogącego prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii.

Wykazano, że cholekalcyferol ma działanie teratogennie u zwierząt w dawkach znacznie wyższych niż dawka zalecana dla ludzi. U potomstwa obserwowano występowanie mikrocefalii, wad serca i nieprawidłowości szkieletu. U potomstwa samic królików otrzymujących w okresie ciąży wysokie dawki witaminy D wystąpiły zmiany anatomiczne podobne do nadzastawkowego zwężenia aorty, a u potomstwa, u którego takie zmiany nie wystąpiły, obserwowano toksyczność naczyniową podobną do tej, która wystąpiła u osób dorosłych w wyniku ostrej toksyczności witaminy D. Cholekalcyferol wykazuje też działanie fetotoksyczne, co skutkuje mniejszą liczbą potomstwa oraz potomstwem o mniejszych rozmiarach w przypadku podawania ciężarnym samicom myszy średnich i wysokich dawek witaminy D. W dawkach odpowiadających dawkom leczniczym cholekalcyferol nie wykazuje działania teratogennego. Cholekalcyferol nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego. Oprócz tych wymienionych w punktach 4.6 i 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego, brak jest innych specyficznych zagrożeń toksykologicznych dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Żelatyna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Butylohydroksytoluen (E 321)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste, białe blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera: 2, 4 lub 6 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15
06796 Brehna
Niemcy

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**