

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Juvit D₃ 2000 IU, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 0,05 mg (2000 IU) cholekalcyferolu (witaminy D₃).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera 24,95 mg sorbitolu ciekłego, częściowo odwodnionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Owalna, transparentna kapsułka miękka koloru jasnożółtego, szczelnie wypełniona bezbarwnym do lekko żółtego roztworem, o gładkiej połyskującej powierzchni i wymiarach około 8,2 x 6,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Profilaktyka niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru (np. krzywica, osteomalacja) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 11 lat i powyżej.
- Leczenie wspomagające w osteoporozie u dorosłych.
- Profilaktyka niedoboru witaminy D u kobiet planujących ciążę, w ciąży i karmiących piersią, w porozumieniu z lekarzem.

Produkt leczniczy może być stosowany w leczeniu niedoboru witaminy D, krzywicy, osteomalacji u pacjentów uprzednio zdiagnozowanych, jako kontynuacja leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie należy stosować produktu leczniczego Juvit D₃ 2000 IU w większych dawkach, niż jest to zalecane, jak również nie należy stosować jednocześnie innych leków, suplementów diety ani innego rodzaju środków spożywczych zawierających witaminę D (cholekalcyferol), kalcytriol lub inne metabolity i analogi witaminy D bez konsultacji z lekarzem.

Lekarz może zalecić pomiar stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) w surowicy krwi.

Profilaktyka niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru

Dzieci i młodzież w wieku od 11 lat oraz dorośli w wieku do 75 lat

Zazwyczaj zalecana dawka to 2000 IU na dobę.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 75 lat)

Od 2000 do 4000 IU na dobę.

Dorośli z otyłością

W przypadku osób z otyłością (wskaźnik masy ciała [ang. *body mass index*, BMI] ≥ 30), zazwyczaj zalecana dawka to 4000 IU na dobę, chyba że lekarz zaleci inny sposób dawkowania.

Czas stosowania

U dzieci i młodzieży w wieku od 11 lat oraz dorosłych w wieku do 65 lat, produkt leczniczy Juvit D₃ 2000 IU należy stosować w miesiącach od października do kwietnia lub przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona efektywna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zaleca się stosowanie produktu leczniczego przez cały rok.

Leczenie wspomagające w osteoporozie u dorosłych

Od 2000 do 4000 IU na dobę, niezależnie od pory roku.

Profilaktyka niedoboru witaminy D u kobiet planujących ciążę, w ciąży i karmiących piersią, w porozumieniu z lekarzem

Zazwyczaj zalecana dawka to 2000 IU na dobę przez cały okres ciąży i laktacji, chyba że lekarz zaleci inny sposób dawkowania.

Przyjmowanie każdego leku w okresie ciąży powinno być konsultowane z lekarzem. Kobiety w ciąży powinny stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego, ponieważ ich zapotrzebowanie na witaminę D może różnić się w zależności od zasobów ustrojowych witaminy D. Lekarz może zalecić pomiar stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu [25(OH)D] w surowicy krwi.

Dzieci

Produkt leczniczy Juvit D₃ 2000 IU jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 11 lat.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produktu leczniczego Juvit D₃ 2000 IU nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia i (lub) hiperkalciuria.
- Kamica nerkowa i (lub) nefrokalcynoza.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Hiperwitaminoza D.
- Dzieci w wieku poniżej 11 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Na całkowitą dawkę witaminy D u pacjentów składa się zawartość witaminy D w innych przyjmowanych produktach leczniczych i spożywanych pokarmach bogatych w witaminę D oraz witamina wytwarzana przez organizm w wyniku ekspozycji na promieniowanie słoneczne.

W Polsce dostateczna ekspozycja na światło słoneczne jest możliwa tylko w okresie od maja do września i wymaga co najmniej 30 - 45 minutowego przebywania na słońcu dziennie, w godzinach 10.00 - 15.00, z odkrytymi przedramionami i podudziami, bez używania kremów z filtrami UV. W takiej sytuacji suplementacja cholekalcyferolem nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zaleca się suplementację cholekalcyferolem przez cały rok, ze względu na zmniejszoną efektywność syntezy skórnej oraz potencjalne zaburzenia wchłaniania i/lub zmieniony metabolizm cholekalcyferolu.

Należy zachować ostrożność stosując witaminę D u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek oraz monitorować jej wpływ na stężenie wapnia i fosforu. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wapnienia tkanek miękkich. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Juvit D₃ 2000 IU należy kontrolować parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie w związku z chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.5 - glikozydy nasercowe, w tym naparstnica).

Witaminę D należy ostrożnie stosować u pacjentów z sarkoidozą ze względu na ryzyko nasilonej przemiany witaminy D do jej czynnej postaci. U tych pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu.

Pacjenci przyjmujący inne leki, suplementy diety zawierające witaminę D (cholekalcyferol), kalcytriol lub inne metabolity czy analogi witaminy D, przed przyjęciem produktu leczniczego Juvit D₃ 2000 IU powinni poradzić się lekarza celem dobrania odpowiedniej dawki.

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu podawania witaminy D na powstawanie kamieni w nerkach, choć występowanie takiego ryzyka jest możliwe, zwłaszcza w przypadku dodatkowej suplementacji wapnia. Należy indywidualnie rozważyć potrzebę dodatkowej suplementacji wapnia. Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w moczu.

W przypadku długotrwałego stosowania 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 tiazydowymi zmniejszającymi wydalanie wapnia z moczem oraz u pacjentów z nasiloną skłonnością do powstawania kamieni w nerkach. W przypadku hiperkalciurii (przewyższającej 300 mg (7,5 mmol) na dobę) lub objawów zaburzenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

Produkt leczniczy zawiera 24,95 mg sorbitolu ciekłego, częściowo odwodnionego w każdej kapsułce miękkiej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych (takich jak fenytoina) lub barbituranów (i prawdopodobnie innych leków, które indukują enzymy wątrobowe), może zmniejszać działanie witaminy D poprzez jej dezaktywację metaboliczną.

W przypadku leczenia diuretykami tiazydowymi, które zmniejszają wydalanie wapnia z moczem, zaleca się monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i w moczu.

Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów może osłabić działanie witaminy D.

Doustne podawanie witaminy D może nasilać działanie oraz toksyczność glikozydów naparstnicy oraz innych glikozydów nasercowych (ryzyko zaburzeń rytmu serca). Konieczna jest ścisła kontrola lekarska, monitorowanie zapisów EKG oraz stężenia wapnia.

Jednoczesne leczenie żywicami jonowymiennymi (takimi jak kolestyramina, kolestypolu chlorowodorek), orlistatem lub lekami przeczyszczającymi (takimi jak olej parafinowy) może zmniejszyć wchłanianie witaminy D w przewodzie pokarmowym.

Lek cytotoksyczny aktynomycyna i imidazolowe leki przeciwgrzybicze zmniejszają aktywność witaminy D poprzez hamowanie przekształcenia 25-hydroksycholekalcyferolu do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu z udziałem enzymu nerkowego 1- α -hydroksylazy.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i izoniazydu może zmniejszać działanie witaminy D.

Witamina D może działać antagonistycznie w stosunku do produktów leczniczych stosowanych w hiperkalcemii, takich jak kalcytonina, etydronian, pamidronian.

Produkty zobojętniające zawierające magnez podawane jednocześnie z witaminą D mogą zwiększać stężenie magnezu w krwi.

Produkty zobojętniające zawierające glin podawane jednocześnie z witaminą D mogą zwiększać stężenie glinu w krwi, nasilając ryzyko toksycznego działania glinu na kości.

Podczas stosowania produktu leczniczego Juvit D₃ 2000 IU nie należy przyjmować innych leków lub suplementów zawierających witaminę D bez zalecenia lekarza.

Jednoczesne stosowanie z analogami witaminy D zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w okresie prokreacji i planujące ciążę powinny mieć zapewnioną odpowiednią podaż witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy.

Po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach > 30-50 ng/ml.

Jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU na dobę, przez cały okres ciąży.

Należy unikać przedawkowania witaminy D w czasie ciąży, ponieważ długotrwała hiperkalcemia może prowadzić do opóźnienia rozwoju fizycznego i psychicznego, nadzastawkowego zwężenia aorty oraz retinopatii u dziecka.

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że duże dawki witaminy D mają działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). W dawkach równoważnych dawkom stosowanym terapeutycznie cholekalcyferol nie wykazuje działania teratogenne.

Karmienie piersią

Witamina D i 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.

Jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU na dobę, przez cały okres karmienia piersią.

Kobiety w okresie laktacji nie powinny przyjmować dużych dawek witaminy D jako alternatywy dla suplementacji u noworodka.

Płodność

Podawanie witaminy D w zalecanych dawkach dobowych nie wykazało niekorzystnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Juvit D₃ 2000 IU nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczyń ruchowy lub obrzęk krtani
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperkalcemia i hiperkalciuria (w przypadku przedłużonego stosowania dużych dawek).
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, wzdęcia, nudności, ból brzucha lub biegunka.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	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

Długotrwałe przedawkowanie witaminy D może prowadzić do hiperkalcemii i hiperkalciurii.

Stosowanie produktu leczniczego 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 IU 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 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 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 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, 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: A11CC05

Cholekalcyferol (witamina D₃) 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. Przy niedoborach witaminy D występują zaburzenia wapnienia kości (krzywica) lub utrata wapnia z kości (osteomalacja). Długo utrzymujący się niedobór witaminy D może prowadzić do poważniejszych zaburzeń, takich jak np. rozwój osteoporozy i deformacja kości.

Witamina D wspiera funkcje układu odpornościowego. Wykazano wysoką zawartość wysoce specyficznego receptora witaminy D (*highly specific vitamin D receptor - VDR*) w komórkach immunokompetentnych, szczególnie w makrofagach, komórkach dendrytycznych i limfocytach T i B. Niedobory witaminy D mogą prowadzić między innymi do zaburzenia odporności (częste przeziębienia i infekcje) i osłabienia siły mięśniowej.

W osłabieniu mięśni lub przy zmniejszonej masie mięśniowej (np. u osób w podeszłym wieku lub pacjentów po przebytym udarze) suplementacja witaminy D zmniejsza liczbę upadków i ma korzystny wpływ na masę mięśniową. Nawet nieduży niedobór witaminy D obniża siłę mięśni szkieletowych, a

jego wyrównanie prowadzi do poprawy sprawności, zmniejsza ryzyko upadków i przyspiesza powrót do zdrowia po złamaniach u osób rehabilitowanych.

Na podstawie sposobu biosyntezy, regulacji fizjologicznej i mechanizmu działania, witamina D₃ uznawana jest za prekursora hormonu steroidowego o plejotropowym działaniu na organizm. W badaniach klinicznych analizowany jest wpływ niedoboru witaminy D na gospodarkę węglowodanową, układ sercowo-naczyniowy oraz zaburzenia neurologiczne.

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.

Niedobory witaminy D w populacji ogólnej występują często. Do przyczyn niedoborów tej witaminy można zaliczyć: niedobory żywieniowe, stany zwiększonego zapotrzebowania (np. ciąża, nadwaga lub otyłość) niewystarczający czas ekspozycji na światło UV [mieszkańcy wysokich szerokości geograficznych (> 35°), osoby spędzające większość czasu w pomieszczeniach zamkniętych, pracujące nocą albo o ciemnej karnacji skóry], złe wchłanianie z jelit lub złe trawienie składników pokarmowych, marskość wątroby oraz niewydolność nerek.

Do pacjentów zagrożonych niedoborem witaminy D należą kobiety w ciąży i karmiące piersią, stanowiące grupę narażoną na wzmożoną utratę wapnia z kości. Podawanie witaminy D w czasie ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia hipotrofii wewnątrzmacicznej, która może przyczynić się do zbyt małej wagi noworodka w stosunku do wieku ciążowego (ang. SGA - small for gestational age) i wpływa korzystnie na wzrost płodu, nie zwiększając ryzyka wystąpienia zgonu płodowego czy noworodkowego lub wad wrodzonych. Podawanie witaminy D w ciąży w dawce 2000 IU na dobę korzystnie wpływa na zasoby ustrojowe witaminy D u kobiety, jak i jej nowonarodzonego dziecka.

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)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 α -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 (t_{1/2}) wynosi od 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 cholekalcyferol 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 od 10 do 125 nmol/l, a t_{1/2} – od 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 1 α . Aktywność 1 α -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 1 α -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)D₃] 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 1 α -hydroksylazę. Podczas metabolizmu witaminy D₃ mogą jeszcze powstawać: 1,24,25-trihydroksycholekalcyferol i 25,26-dihydroksycholekalcyferol. Część (około 25% dawki) hydroksylogowych metabolitów ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym lub siarkowym i jest wydzielana z żółcią.

Eliminacja

Witamina D₃ 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 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 2500 IU/kg mc. 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

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Żelatyna
Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 60, 90, 120 lub 150 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
ul. Żmigrodzka 242 E
51-131 Wrocław
Tel. + 48 (71) 352 95 22
Faks +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29818

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