

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vigalex Rapid, 150 mikrogramów/mL, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL kropli doustnych, roztworu zawiera 150 mikrogramów kalcyfediolu (*Calcifediolum*) w postaci kalcyfediolu jednowodnego.

1 kropla roztworu waży ok. 33,3 mikrogramów i zawiera 5 mikrogramów kalcyfediolu. 1 mL roztworu odpowiada około 30 kroplom produktu leczniczego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy.

Jeden mL kropli doustnych, roztworu zawiera 1 036,85 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie i leczenie hipokalcemii, krzywicy i osteomalacji oraz innych stanów wynikających z niedoboru witaminy D, towarzyszących przewlekłym chorobom wątroby
- Zapobieganie i leczenie hipokalcemii, krzywicy i osteomalacji, występujących jako powikłania długotrwałego leczenia przeciwpadaczkowego i kortykoterapii
- Zapobieganie i leczenie osteodystrofii nerkowej
- Idiopatyczna i pooperacyjna niedoczynność przytarczyc
- Wybrane przypadki rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej
- Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru witaminy D u osób dorosłych i dzieci w wieku od 11 lat. Kalcyfediol należy stosować jako lek drugiego wyboru w przypadku, kiedy zastosowanie cholekalcyferolu nie podnosi stężenia 25(OH)D w surowicy lub w przypadku, gdy wymagane jest natychmiastowe zwiększenie 25(OH)D w surowicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dawki kalcyfediolu powinny być dopasowane indywidualnie u każdego pacjenta. W okresie ustalania wysokości dawki, wymagane jest oznaczanie stężenia wapnia w surowicy (i ewentualnie wydalania wapnia w moczu) co 1-2 tygodnie przez okres 3 miesięcy. Po tym okresie stężenie wapnia należy kontrolować nie rzadziej niż co 3 miesiące. Warunkiem wystąpienia efektu terapeutycznego

kalcyfediolu, polegającego na poprawie jelitowego wchłaniania wapnia, jest prawidłowa zawartość wapnia w diecie.

Dzieci i młodzież:

- leczniczo w przewlekłych chorobach wątroby i w hipokalcemii towarzyszącej leczeniu padaczki: 20 do 40 mikrogramów/dobę, tzn. 4 do 8 kropli na dobę (0,4 do 1,8 mikrograma/kg mc./dobę, średnio 1,0 mikrogram/kg mc./dobę);
- profilaktycznie w zapobieganiu krzywicy i osteomalacji u pacjentów leczonych lekami przeciwdrgawkowymi: 10 do 20 mikrogramów/dobę, tzn. 2 do 4 kropli na dobę;
- w osteodystrofii mocznicowej, krzywicy hipofosfatemicznej i niedoczynności przytarczyc: dawkowanie indywidualne zależne od stężenia wapnia we krwi;
- w profilaktyce i leczeniu niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru witaminy D u dzieci w wieku od 11 lat: 10 mikrogramów/dobę, tzn. 2 krople na dobę.

Dorośli:

- zależnie od schorzenia, 50 do 75 mikrogramów/dobę, tzn. 10 do 15 kropli na dobę,
- w profilaktyce niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru witaminy D u dorosłych: 10 mikrogramów/dobę, tzn. 2 krople na dobę.

Wyznaczoną dawkę produktu leczniczego Vigalex Rapid podawać z niewielką ilością wody, mleka lub soku owocowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kalcyfediol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podobnie, jak przy stosowaniu witaminy D₃ nie należy stosować produktu leczniczego Vigalex Rapid gdy u pacjenta występuje:

- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy >10,5 mg/dL), hiperkalciuria (zwiększone wydalanie wapnia z moczem)
- Hiperwitaminoza D
- Niedoczynność tarczycy i kory nadnerczy
- Nadczynność przytarczyc
- Kamica nerkowa
- Osteodystrofia nerkowa z hiperfosfatemią
- Długotrwałe unieruchomienie
- Niektóre choroby nowotworowe

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kalcyfediolu nie należy stosować w profilaktyce krzywicy u dzieci zdrowych.

Należy zachować ostrożność u chorych leczonych glikozydami naparstnicy, gdyż hiperkalcemia, która może wystąpić przy podawaniu kalcyfediolu, potęguje działanie glikozydów, prowadząc do arytmii. Z powodu zwiększonego ryzyka hiperkalcemii należy monitorować stężenie wapnia w surowicy u osób leczonych równocześnie tiazydowymi lekami moczopędnymi.

W celu ustalenia optymalnego dawkowania, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w początkowym okresie leczenia co najmniej raz w tygodniu, a później okresowo sprawdzać.

Nadwrażliwość nawet na niewielkie dawki kalcyfediolu może wystąpić zwłaszcza u małych dzieci. Konieczne jest więc indywidualne ustalenie dawki w celu uniknięcia przedawkowania. Wartość iloczynu stężeń wapnia i fosforu ($Ca \times P$, w mg/decylitr) w surowicy nie powinna przekraczać 70.

Ponadto, u pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi należy okresowo oznaczać:

- zawartość wapnia w moczu dobowym;
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- stężenie azotu mocznikowego we krwi;
- aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy;
- stężenie fosforanów w surowicy;
- stosunek stężeń: wapń/kreatynina w moczu (co 1 do 3 miesięcy podczas całego okresu leczenia).

Przed podjęciem leczenia kalcyfediolem należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści u pacjentów, u których występują:

- miażdżycę naczyń bądź zaburzenia czynności serca, gdyż podawanie leku może spowodować pogorszenie w wyniku możliwej hiperkalcemii i podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy;
- hiperfosfatemia (podczas podawania kalcyfediolu należy ograniczyć podaż fosforanów w diecie);
- upośledzenie czynności nerek (objawy toksyczności mogą wystąpić również podczas leczenia osteodystrofii mocznicowej);
- sarkoidoza lub inne choroby ziarniniakowe, z powodu zwiększonej wrażliwości na witaminę D.

Pacjentom poddawany dializie podczas stosowania kalcyfediolu należy podawać środki wiążące fosfor.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:

Produkt leczniczy zawiera 1 036,85 mg glikolu propylenowego w każdym mililitrze co odpowiada ok. 34,56 mg glikolu propylenowego w jednej kropli. Nie zaleca się przekraczania dawki dobowej 1 mg/kg mc. glikolu propylenowego u noworodków (do ukończenia 4. tygodnia życia) oraz dawki dobowej 50 mg/kg mc. glikolu propylenowego u dzieci w wieku do 5 lat. Nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami lub preparatami zawierającymi glikol propylenowy lub alkohol. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Ze względu na wysoką zawartość glikolu propylenowego nie zaleca się podawania noworodkom poniżej 4. tygodnia życia, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne, a inny skuteczny produkt o niższej zawartości glikolu propylenowego nie jest dostępny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Kalcyfediol może nasilać toksyczne działanie glikozydów naparstnicy (patrz punkt. 4.4).
- W czasie stosowania kalcyfediolu nie należy podawać dużych dawek preparatów wapnia.

- Jednoczesne podawanie leków przeciw nadkwasocie zawierających glin powoduje zwiększenie stężenia glinu we krwi, co może prowadzić do objawów toksyczności, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.
- Jednoczesne podawanie preparatów magnezu może wywołać hipermagnezemię, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek.
- Leki przeciwdrgawkowe (hydantoina, barbiturany, prymidon) mogą zmniejszać skutek działania witaminy D przez przyspieszanie jej metabolizmu; pacjenci długotrwale leczeni lekami przeciwdrgawkowymi wymagają uzupełniania witaminy D w celu zapobiegania osteomalacji.
- Jednoczesne stosowanie kalcyfediolu może działać antagonistycznie do kalcytoniny, etydronianu, azotanu galu, pamidronianu lub plikamycyny w leczeniu hiperkalcemii.
- Duże dawki preparatów zawierających fosfor stosowane jednocześnie z kalcyfediolem zwiększają ryzyko hiperfosfatemii, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie związków fosforu.
- Niewskazane jest jednoczesne stosowanie innych postaci witaminy D, z powodu sumowania się efektów i zwiększonego ryzyka toksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Vigalex Rapid nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Przyjmowanie przez matkę dużych dawek kalcyfediolu może prowadzić do dużego stężenia kalcytriolu w mleku i spowodować hiperkalcemię u dzieci.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kalcyfediolu jednowodnego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość wystąpienia działań niepożądanych oceniono zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania /Zaburzenia naczyniowe:

Nieznana częstość:

Przewlekłe przedawkowanie witaminy D lub jej metabolitów, w tym kalcyfediolu, może wywołać objawy toksyczności. Przewlekła hiperkalcemia wywołana witaminą D może spowodować uogólnione zwapnienie naczyń, kamice nerkową i zwapnienia tkanek miękkich, co może prowadzić do nadciśnienia i niewydolności nerek. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne, gdy hiperkalcemii towarzyszy hiperfosfatemia.

Niewydolność nerek lub układu krążenia spowodowana toksycznością witaminy D może prowadzić do śmierci.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Nieznana częstość:

U dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu.

Wczesne objawy toksyczności witaminy D związane z hiperkalcemią:

Nieznana częstość:

Zaburzenia żołądka i jelit: zaparcie, biegunka, suchość w ustach, wzmożone pragnienie, brak apetytu, metaliczny smak w ustach, mdłości i wymioty,
Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy,
Zaburzenia nerek i dróg moczowych: częste oddawanie moczu,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie i osłabienie.

Późne objawy toksyczności witaminy D związane z hiperkalcemią:

Nieznana częstość:

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle kostne, bóle mięśni,
Zaburzenia nerek i dróg moczowych: mętny mocz,
Zaburzenia serca: wysokie ciśnienie krwi, nieregularny rytm serca,
Zaburzenia oka: nadwrażliwość oczu na światło,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: swędzenie skóry,
Zaburzenia psychiczne: letarg (senność), psychozy, zaburzenia nastroju,
Zaburzenia żołądka i jelit: mdłości i wymioty oraz zapalenie trzustki (silne bóle brzucha), zmniejszenie masy ciała.

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

W przypadku ostrego przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty, zaparcie, utrata łaknienia, nadmierne pocenie się, pragnienie, ból głowy, mięśni i stawów, zwiększenie stężenia wapnia i fosforu we krwi i moczu, zwapnienia w tkankach miękkich, a w konsekwencji niewydolność krążenia, nadciśnienie, niewydolność nerek. W razie wystąpienia objawów zatrucia należy przerwać podawanie produktu, stosować dietę ubogowapniową i podawać duże ilości napojów. Przy utrzymującej się hiperkalcemii stosuje się dietę ubogą w wapń z równoczesnym podaniem prednizonu. Eliminację kalcyfediolu można przyspieszyć przez podanie fenobarbitalu. Przełom hiperkalcemiczny wymaga szybkiego nawodnienia. Podaje się wówczas dożylnie fizjologiczny roztwór soli i ewentualnie diuretyki pętłowe. Ciężką hiperkalcemię można leczyć kalcytoniną, etydronianem, pamidronianem lub azotanem galu. Hiperkalcemia po przedawkowaniu kalcyfediolu może utrzymywać się 7-14 dni. Leczenie można wznowić od niższej dawki, po unormowaniu stężenia wapnia w surowicy. W dalszym przebiegu leczenia stężenie wapnia w surowicy i moczu należy kontrolować dwa razy w tygodniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi
kod ATC: A11CC06

Kalcyfediol jest jednym z metabolitów witaminy D₃ (cholekalcyferolu). Powstaje w wątrobie w wyniku hydroksylacji cząsteczki cholekalcyferolu w położeniu 25. Jest transportową postacią witaminy D. Witamina D jest niezbędna w procesie wchłaniania i wykorzystywania wapnia do prawidłowej mineralizacji kości. Wraz z parathormonem i kalcytoniną reguluje stężenie wapnia w osoczu. Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia w jelicie cienkim oraz mobilizację wapnia z kości. Ekspozycja na promienie ultrafioletowe powoduje powstawanie witaminy D₃ (cholekalcyferolu) w skórze. Cholekalcyferol jest transportowany do wątroby i przekształcany w kalcyfediol (25-hydroksycholekalcyferol; 25-hydroksywitaminę D₃). Kalcyfediol jest transportowany do nerek i przekształcany w kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol, metabolit aktywny) i 24,25-dihydroksycholekalcyferol o nieznanym działaniu fizjologicznym. Kalcyfediol wykazuje siłę działania około 1,5 razy większą niż witamina D₃. Transport odbywa się po przyłączeniu do alfabglobulin. Witamina D jest magazynowana w wątrobie i tkance tłuszczowej.

Kalcyfediol jest lekiem z wyboru w chorobach, w których zmniejszona jest wątrobowa hydroksylacja w położeniu 25 (przewlekłe choroby wątroby), zwiększony katabolizm wątrobowy 25-hydroksywitaminy D₃ (leczenie przeciwpadaczkowe) lub zaburzone wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (cholestaza). Kalcyfediol stosuje się także we wszystkich innych stanach zagrożenia hipokalcemią, w niedoczynności przytarczyc, krzywicach opornych na witaminę D, osteodystrofii mocznicowej, osteomalacji. Podobnie jak witamina D₃, kalcyfediol powoduje zwiększenie całkowitego stężenia wapnia we krwi. Warunkiem działania biologicznego kalcyfediolu jest niezaburzona nerkowa hydroksylacja 25-hydroksycholekalcyferolu (kalcyfediolu) w położeniu 1 cząsteczki. Istnieje odwrotne sprzężenie zwrotne między stężeniem wapnia i aktywnością nerkowej 1-hydroksylazy. Podobna zależność występuje ze stężeniem fosforanów w płynie pozakomórkowym.

Zmniejszone stężenie wapnia zjonizowanego (poprzez wzrost sekrecji parathormonu) i zmniejszone stężenie fosforanów aktywują 1-hydroksylazę nerkową, a zwiększone stężenia hamują jej aktywność. W zamian powstaje, także na drodze enzymatycznej, 24,25-dihydroksywitamina D₃, która nie wywiera wpływu na wchłanianie jelitowe wapnia. Doustne podawanie kalcyfediolu ułatwia utrzymanie wymaganych stężeń 25-hydroksywitaminy D₃ w przebiegu długotrwałego leczenia krzywic nabytych i wrodzonych, osteodystrofii mocznicowej oraz prawdziwej i rzekomej niedoczynności przytarczyc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kalcyfediol dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym wchłonięciu ulega 62-77% dawki. Metaboliczna aktywacja kalcyfediolu zachodzi w nerkach. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie 4-8 godzin. Kalcyfediol w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania w osoczu wynosi 16 dni (10-22 dni). Kalcyfediol jest dystrybuowany do wielu tkanek. Metabolizm przebiega w nerkach. Eliminacja zachodzi z żółcią i przez nerki. Czas działania wynosi 15-20 dni (zwiększa się 2-3 krotnie w przypadku niewydolności nerek).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedawkowanie witaminy D wywołuje patologiczne zmiany płodów u zwierząt. Badania na zwierzętach wykazały teratogenne działanie kalcyfediolu w dawkach 6-12 razy większych niż stosowane u człowieka (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 9 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła, sodowo-wapniowo-krzemianowego typu III z zakrętką z HDPE, z pierścieniem gwarancyjnym (HDPE), i kropłomierzem z LDPE, w tekturowym pudełku.

10 mL

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Tel. +48 61 66 51 500

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:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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