

FAES FARMA, S.A.

PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM — UE

Kalcyfediol

DATA SPORZĄDZENIA RAPORTU:

16 sierpnia 2016 r.

Wersja 01.01

POUFNE

16 sierpnia 2016 r.

Dr Manuel Ruiz Miján

Data

Osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

FAES FARMA S.A.

Tel.: +34 (91) 468 08 00 Faks: +34 (91) 468 59 34

e-mail: mruiiz@faes.es

drugsafety@faes.es

●Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) w UE

Substancja(-e) czynna(-e) (INN lub nazwa powszechnie stosowana):	Kalcyfediol
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	Witamina D i analogi Kod ATC: A11CC06
Nazwa podmiotu odpowiedzialnego lub wnioskodawcy:	FAES FARMA S.A. Av. Autonomía, 10 48940 Leioa Hiszpania
Liczba produktów leczniczych, których dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem:	5
Produkt(y), którego(-ych) dotyczy niniejszy plan (nazwa(-y) handlowa(-e)):	HIDROFEROL 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór HIDROFEROL choque 3 mg HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny HIDROFEROL 0,266 mg kapsułki miękkie CALCIFEDIOL FAES 0.266 mg kapsułki miękkie

Data zamknięcia okresu zbierania danych do niniejszego planu zarządzania ryzykiem

Wersja 01.01

Numer wersji

31 grudnia 2015 r.

Data ostatecznego podpisania

16 sierpnia 2016 r.

Część I: Informacja o produkcie (produktach)

Informacje administracyjne nt. planu RMP

Część	Moduł/załącznik	Data ostatniej aktualizacji przed przedłożeniem (data podpisania)	*Ostatnia przedłożona wersja planu RMP / lub Nie dotyczy
Część II Specyfikacje bezpieczeństwa	SI Epidemiologia wskazania i populacja(-e) docelowa(-e)	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SII Specyfikacje bezpieczeństwa — część niekliniczna	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SIII Narażenie w badaniach klinicznych	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SIV Populacje nieuwzględnione w badaniach klinicznych	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SV Doświadczenia ze stosowania po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SVI Dodatkowe wymagania UE w odniesieniu do specyfikacji bezpieczeństwa	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SVII Zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	SVIII Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa	12 kwietnia 2016 r.	01.00
Część III Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii		12 kwietnia 2016 r.	01.00
Część IV Plan badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia		12 kwietnia 2016 r.	01.00

Część	Moduł/załącznik	Data ostatniej aktualizacji przed przedłożeniem (data podpisania)	*Ostatnia przedłożona wersja planu RMP / lub Nie dotyczy
na dopuszczenie do obrotu			
Część V Działania w celu minimalizacji ryzyka		12 kwietnia 2016 r.	01.00
Część VI Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem		12 kwietnia 2016 r.	01.00
Część VII Załączniki	ZAŁĄCZNIK 2 Aktualna lub proponowana ChPL/ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 3 Ogólnościowy status dopuszczenia do obrotu w poszczególnych krajach	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 4 Streszczenie programu badań klinicznych	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 5 Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 6 Protokoły proponowanych i trwających badań wymienionych w Części III	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 7 Formularze obserwacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 8 Protokoły badań wymienionych w Części IV	12 kwietnia 2016 r.	01.00

Część	Moduł/załącznik	Data ostatniej aktualizacji przed przedłożeniem (data podpisania)	*Ostatnia przedłożona wersja planu RMP / lub Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK 9 Streszczenie nowo udostępnionych raportów z badań wymienionych w Częściach III-IV	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 10 Szczegółowe informacje nt. proponowanych dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 11 Przykłady wzorcowe	12 kwietnia 2016 r.	01.00
	ZAŁĄCZNIK 12 Inne dane pomocnicze	12 kwietnia 2016 r.	01.00

Nazwisko osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii
Dr Manuel Ruiz Miján

Podpis osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Osoba, z którą należy się kontaktować w sprawach związanych z niniejszym planem RMP
Dr Manuel Ruiz Miján

Adres e-mail osoby do kontaktu: mruiz@faes.es

drugsafety@faes.es

Numer telefonu osoby do kontaktu: +34 (91) 468 08 00

Przegląd wersji dokumentu:

Numer ostatniej uzgodnionej wersji planu RMP:

Numer wersji

01.00

Uzgodniona w ramach

Procedura zdecentralizowana
ES/H/0412/001

Aktualne wersje planu RMP podlegające ocenie:

Numer wersji planu RMP	Data przedłożenia	Przedłożono w ramach
01.00	Kwiecień 2016 r.	Procedura zdecentralizowana
01.01	Październik 2016 r.	Procedura zdecentralizowana

Dotyczy każdego produktu uwzględnionego w planie RMP

Nazwa(-y) własna(-e) w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)	HIDROFEROL 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór
Procedura udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Procedura krajowa
Skrócony opis produktu zawierający następujące informacje: klasa chemiczna, skrócony opis sposobu działania, ważne informacje o składzie produktu (np. pochodzenie substancji czynnej produktu biologicznego, istotne adiuwanty lub pozostałości poprodukcyjne w szczepionkach.	Kalcyfediol jest analogiem witaminy D3, 25-hydroksylovaną formą cholekalcyferolu (witaminy D3). Istnieją dwa źródła witaminy D. Ponad 90% witaminy D pochodzi z działania światła słonecznego; pod jego wpływem zawarty w skórze 7-dehydrocholesterol ulega przekształceniu w cholekalcyferol (D3). Witaminę D pozyskuje się również z żywności w postaci ergokalcyferolu (D2). Zarówno witamina D3, jak i D2 ulega hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)D) w wątrobie, a następnie w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25-(OH)2D), będącej aktywną postacią witaminy D. 1,25-(OH)2D reguluje metabolizm wapnia poprzez zwiększenie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego. 1,25-(OH)2D wiąże się z obecnymi w jelitach receptorami i reguluje aktywny transport wapnia. Bez udziału aktywowanej witaminy D w przewodzie pokarmowym wchłania się jedynie 10% wapnia. 1,25-(OH)2D reaguje z receptorem witaminy D w gruczole przytarczowym, hamując syntezę i uwalnianie parathormonu. Zmniejszenie ilości parathormonu powoduje hamuje metabolizm wapnia w kościach. Ponadto, witamina D wpływa bezpośrednio na siłę i działanie mięśni poprzez swoiste dla witaminy D receptory w mięśniach proksymalnych. Kalcyfediol jest dobrze wchłaniany w jelitach w warunkach normalnego wchłaniania tłuszczów, głównie w środkowym odcinku jelita cienkiego. Po doustnym podaniu kalcyfediolu maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po upływie około 4 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 18–21 dni. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas. Kalcyfediol jest wydalany głównie z żółcią.
Wskazanie(-a) w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	<u>Dorośli:</u> -Niedobór witaminy D. -Osteomalacja wtórna wobec choroby wątroby. -Choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami lub lekami przeciwdrgawkowymi. -Osteodystrofia nerkowa lub hipokalcemia w przebiegu

Proponowane (jeśli dotyczy)	niewydolności nerek. <u>Dzieci:</u> -Niedobór witaminy D. -Krzywica niedoborowa. -Krzywica oporna na witaminę D.
	Nie dotyczy
Dawkowanie i droga podania w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	Zaleca się dawkę umożliwiającą osiągnięcie w surowicy stężeń wapnia w zakresie 9–10 mg/dl. <u>Dorośli:</u> -Niedobór witaminy D: 4–12 µg/d. -Osteomalacja wątrobowa: 20–50 µg/d. -Osteodystrofia nerkowa: 50–100 µg/d, 100–200 µg/co 2. dzień. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na dawkę początkową dawkę można zwiększać w odstępach czterotygodniowych. <u>Dzieci:</u> -Niedobór witaminy D: 4 µg/d. -Krzywica niedoborowa: 240–480 j.m./d. W przypadku braku właściwej odpowiedzi dawkę można stopniowo zwiększać. -Krzywica oporna na witaminę D: dawkę należy obliczyć w oparciu o odpowiedź i wyniki monitorowanie kalcemii, kalciurii i fosfatemii.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Postać(-ci) farmaceutyczna(-e) i moce dawki Aktualne (jeśli dotyczy)	Krople 0,1 mg/ml 25 kropli zawiera 0,1 mg (100 mikrogramów) kalcyfediolu (równowartość 6 000 j.m. witaminy D). 1 kropla zawiera 4 mikrogramy kalcyfediolu (równowartość 240 j.m. witaminy D)
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy

Nazwa(-y) własna(-e) w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)	HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny
Procedura udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Procedura krajowa
Skrócony opis produktu zawierający następujące informacje: klasa chemiczna, skrócony opis sposobu działania, ważne informacje o składzie produktu (np. pochodzenie substancji czynnej produktu biologicznego, istotne adiuwanty lub pozostałości poprodukcyjne w szczepionkach).	Kalcyfediol jest analogiem witaminy D3, 25-hydroksylowaną formą cholekalcyferolu (witaminy D3). Istnieją dwa źródła witaminy D. Ponad 90% witaminy D pochodzi z działania światła słonecznego; pod jego wpływem zawarty w skórze 7-dehydrocholesterol ulega przekształceniu w cholekalcyferol (D3). Witaminę D pozyskuje się również z żywności w postaci ergokalcyferolu (D2). Zarówno witamina D3, jak i D2 ulega hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)D) w wątrobie, a następnie w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25-(OH)2D), będącej aktywną postacią witaminy D. 1,25-(OH)2D reguluje metabolizm wapnia poprzez zwiększenie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego. 1,25-(OH)2D wiąże się z obecnymi w jelitach receptorami i reguluje aktywny transport wapnia. Bez udziału aktywowanej witaminy D w przewodzie pokarmowym wchłania się jedynie 10% wapnia. 1,25-(OH)2D reaguje z receptorem witaminy D w gruczole przytarczowym, hamując syntezę i uwalnianie parathormonu. Zmniejszenie ilości parathormonu powoduje hamuje metabolizm wapnia w kościach. Ponadto, witamina D wpływa bezpośrednio na siłę i działanie mięśni poprzez swoiste dla witaminy D receptory w mięśniach proksymalnych. Kalcyfediol jest dobrze wchłaniany w jelitach w warunkach normalnego wchłaniania tłuszczów, głównie w środkowym odcinku jelita cienkiego. Po doustnym podaniu kalcyfediolu maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po upływie około 4 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 18–21 dni. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas. Kalcyfediol jest wydalany głównie z żółcią.
Wskazanie(-a) w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	<u>Dorośli:</u> Leczenie niedoboru witaminy D w przypadkach, w których konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest zastosowanie dłuższego odstępu między dawkami, jak w poniższych sytuacjach: osteodystrofia nerkowa i choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami.

Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Dawkowanie i droga podania w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	<u>Dorośli:</u> -Osteodystrofia nerkowa: jedna fiolka roztworu doustnego (0,266 mg kalcyfediolu) co 5–6 dni. -Choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami: zalecana dawka to jedna fiolka roztworu doustnego (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Postać(-ci) farmaceutyczna(-e) i moce dawki Aktualne (jeśli dotyczy)	Fiolki roztworu doustnego 0,266 mg 1 fiolka zawiera 0,266 mg (266 mikrogramów) kalcyfediolu (równowartość 15 960 j.m. witaminy D)
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy

Nazwa(-y) własna(-e) w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)	HIDROFEROL choque 3 mg roztwór doustny
Procedura udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Procedura krajowa
Skrócony opis produktu zawierający następujące informacje: klasa chemiczna, skrócony opis sposobu działania, ważne informacje o składzie produktu (np. pochodzenie substancji czynnej produktu biologicznego, istotne adiuwanty lub pozostałości poprodukcyjne w szczepionkach).	Kalcyfediol jest analogiem witaminy D3, 25-hydroksylowaną formą cholekalcyferolu (witaminy D3). Istnieją dwa źródła witaminy D. Ponad 90% witaminy D pochodzi z działania światła słonecznego; pod jego wpływem zawarty w skórze 7-dehydrocholesterol ulega przekształceniu w cholekalcyferol (D3). Witaminę D pozyskuje się również z żywności w postaci ergokalcyferolu (D2). Zarówno witamina D3, jak i D2 ulega hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)D) w wątrobie, a następnie w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25-(OH)2D), będącej aktywną postacią witaminy D. 1,25-(OH)2D reguluje metabolizm wapnia poprzez zwiększenie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego. 1,25-(OH)2D wiąże się z obecnymi w jelitach receptorami i reguluje aktywny transport wapnia. Bez udziału aktywowanej witaminy D w przewodzie pokarmowym wchłania się jedynie 10% wapnia. 1,25-(OH)2D reaguje z receptorem witaminy D w gruczole przytarczowym, hamując syntezę i uwalnianie parathormonu. Zmniejszenie ilości parathormonu powoduje hamuje metabolizm wapnia w kościach. Ponadto, witamina D wpływa bezpośrednio na siłę i działanie mięśni poprzez swoiste dla witaminy D receptory w mięśniach proksymalnych. Kalcyfediol jest dobrze wchłaniany w jelitach w warunkach normalnego wchłaniania tłuszczów, głównie w środkowym odcinku jelita cienkiego. Po doustnym podaniu kalcyfediolu maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po upływie około 4 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 18–21 dni. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas. Kalcyfediol jest wydalany głównie z żółcią.
Wskazanie(-a) w EOG	<u>Dorośli:</u>
Aktualne (jeśli dotyczy)	Niedobór witaminy D w przypadkach wymagających podania bardzo wysokich dawek.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy

Dawkowanie i droga podania w EOG	Jedna fiołka (3 mg czyli 180 000 j.m. witaminy D), podanie doustne.
Aktualne (jeśli dotyczy)	Po upływie odpowiedniego odstępu czasowego (2 miesiące lub więcej) można podać pod nadzorem lekarza drugą dawkę aż do osiągnięcia średniego stężenia 25 (OH)D w osoczu na poziomie 25 ng/ml.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Postać(-ci) farmaceutyczna(-e) i moce dawki	Roztwór doustny, kalcyfediol 3 mg.
Aktualne (jeśli dotyczy)	
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy

Nazwa(-y) własna(-e) w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)	HIDROFEROL 0,266 mg kapsułki miękkie
Procedura udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Procedura krajowa
Skrócony opis produktu zawierający następujące informacje: klasa chemiczna, skrócony opis sposobu działania, ważne informacje o składzie produktu (np. pochodzenie substancji czynnej produktu biologicznego, istotne adiuwanty lub pozostałości poprodukcyjne w szczepionkach).	Kalcyfediol jest analogiem witaminy D3, 25-hydroksylowaną formą cholekalcyferolu (witaminy D3). Istnieją dwa źródła witaminy D. Ponad 90% witaminy D pochodzi z działania światła słonecznego; pod jego wpływem zawarty w skórze 7-dehydrocholesterol ulega przekształceniu w cholekalcyferol (D3). Witaminę D pozyskuje się również z żywności w postaci ergokalcyferolu (D2). Zarówno witamina D3, jak i D2 ulega hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)D) w wątrobie, a następnie w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25-(OH)2D), będącej aktywną postacią witaminy D. 1,25-(OH)2D reguluje metabolizm wapnia poprzez zwiększenie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego. 1,25-(OH)2D wiąże się z obecnymi w jelitach receptorami i reguluje aktywny transport wapnia. Bez udziału aktywowanej witaminy D w przewodzie pokarmowym wchłania się jedynie 10% wapnia. 1,25-(OH)2D reaguje z receptorem witaminy D w gruczole przytarczowym, hamując syntezę i uwalnianie parathormonu. Zmniejszenie ilości parathormonu powoduje hamuje metabolizm wapnia w kościach. Ponadto, witamina D wpływa bezpośrednio na siłę i działanie mięśni poprzez swoje dla witaminy D receptory w mięśniach proksymalnych. Kalcyfediol jest dobrze wchłaniany w jelitach w warunkach normalnego wchłaniania tłuszczów, głównie w środkowym odcinku jelita cienkiego. Po doustnym podaniu kalcyfediolu maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po upływie około 4 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 18–21 dni. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas. Kalcyfediol jest wydalany głównie z żółcią. W ostatnim czasie firma FAES FARMA, S.A. przeprowadziła badanie kliniczne I fazy (FEDIOL-0013/BE) z udziałem 72 zdrowych ochotników (38 mężczyzn i 34 kobiety) w celu określenia względnej dostępności biologicznej badanego preparatu tj. kapsułek miękkich zawierających roztwór doustny kalcyfediolu 0,266 mg w stosunku do ampułek HIDROFEROL® jako produktu kontrolnego oraz ustalenia biorównoważności obu produktów. Przeprowadzono również dodatkową ocenę tolerancji

	obu preparatów. Badanie ukończyło 70/72 uczestników. Dwie osoby wycofały się z badania z przyczyn osobistych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 72 uczestników. Nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych ani istotnych zmian w wynikach analiz laboratoryjnych dających się przypisać któremukolwiek z dwóch badanych preparatów farmaceutycznych. Z punktu widzenia farmakokinetyki nie można wnioskować o biorównoważności obu preparatów (dostępność biologiczna kapsułek miękkich jest o 29% lepsza niż dostępność biologiczna ampułek, co odpowiada stosunkowi dostępności biologicznych wynoszącemu 1,29). Oba badane preparaty wykazały podobne profile bezpieczeństwa i tolerancji. W oparciu o dane uzyskane w badaniu FEDIOL w modelu symulacyjnym opracowanym przy użyciu poddanego walidacji oprogramowania NONMEN (wersja VII) przeprowadzono ocenę trzech różnych schematów dawkowania kalcyfediolu (raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie i raz w miesiącu). Symulację przeprowadzono na Uniwersytecie Nawarry (Wydział Farmacji i Technologii Farmaceutycznej). W każdym z trzech schematów dawkowania ocenie poddawano farmakologiczną dawkę 0,266 mg kalcyfediolu w postaci zarówno kapsułek miękkich, jak i ampułek. Do oceny profilu bezpieczeństwa kalcyfediolu wykorzystywano odsetek pacjentów ze stężeniem 25-OH-D powyżej wartości progowych wyznaczającej ryzyko hiperkalcemii (> 100 ng/ml) i toksyczności (> 150 ng/ml). Symulację przeprowadzono dla założonej populacji 1000 uczestników. W grupie przyjmującej lek raz w tygodniu odsetki pacjentów z wartościami stężeń w osoczu przekraczającymi wartości progowe były podobne dla obu preparatów: odpowiednio 4,2% i 3,2% dla kapsułek miękkich i ampułek. W grupach przyjmujących lek raz na dwa tygodnie i raz na miesiąc stosowne odsetki pacjentów były podobne dla obu preparatów i wynosiły po 1%. Dane uzyskane w modelu symulacyjnym wskazują, że ryzyko hiperkalcemii jest podobne dla obu preparatów oraz że choć w przypadku podawania produktu raz w tygodniu istnieje większe prawdopodobieństwo wzrostu stężenia wapnia do poziomu ryzyka, należy wziąć pod uwagę, że czas ekspozycji, dla którego miał miejsce opisywany wzrost stężenia w osoczu, wynosił mniej niż 24 godziny, a bezwzględne ryzyko hiperkalcemii dla ocenianych schematów dawkowania powinno być znacznie obniżone. Z punktu widzenia bezpieczeństwa warto wspomnieć, że u żadnego z pacjentów i w żadnym z badanych schematów leczenia nie osiągnięto poziomu ryzyka toksyczności definiowanego jako > 150 ng/ml.
--	--

Wskazanie(-a) w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	Leczenie niedoboru witaminy D w przypadkach, w których konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest zastosowanie dłuższego odstępu między dawkami, na przykład: - jako leczenie wspomagające osteoporozy, - u pacjentów z zespołem złego wchłaniania, - w osteodystrofii nerkowej, - w chorobach kości spowodowanych leczeniem kortykosteroidami.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Dawkowanie i droga podania w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) co miesiąc: - Obniżone stężenie witaminy D: jedna kapsułka co miesiąc przez 2 miesiące. - Niedobór witaminy D: jedna kapsułka co miesiąc przez 4 miesiące. - Wspomagająco w leczeniu osteoporozy: jedna kapsułka co miesiąc przez 3–4 miesiące. W populacjach, w których występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D, konieczne może być zastosowanie większych dawek lub dłuższego okresu leczenia po laboratoryjnym potwierdzeniu stopnia niedoboru i pod okresową kontrolą stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy: - Osteodystrofia nerkowa: Jedna kapsułka co tydzień lub co dwa tygodnie - Choroby kości spowodowane kortykosteroidami: jedna kapsułka co miesiąc. - W przypadku pacjentów z poważnym niedoborem witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania zaleca się ponowne przyjęcie dawki początkowej po tygodniu, a następnie jednej kapsułki raz na miesiąc przez 4 miesiące, oraz monitorowanie stężenia 25-hydroksykalcyferolu w osoczu.
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Postać(-ci) farmaceutyczna(-e) i moce dawki Aktualne (jeśli dotyczy)	Miękkie kapsułki, 0,266 mg (266 mikrogramów) kalcyfediolu (równowartość 15 960 j.m. witaminy D)
Proponowane (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy

Nazwa(-y) własna(-e) w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)	CALCIFEDIOL FAES 0,266 mg kapsułki miękkie
Procedura udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Procedura zdecentralizowana; Hiszpania: RMS
Skrócony opis produktu zawierający następujące informacje: klasa chemiczna, skrócony opis sposobu działania, ważne informacje o składzie produktu (np. pochodzenie substancji czynnej produktu biologicznego, istotne adiuwanty lub pozostałości poprodukcyjne w szczepionkach.	Kalcyfediol jest analogiem witaminy D3, 25-hydroksylovaną formą cholekalcyferolu (witaminy D3). Istnieją dwa źródła witaminy D. Ponad 90% witaminy D pochodzi z działania światła słonecznego; pod jego wpływem zawarty w skórze 7-dehydrocholesterol ulega przekształceniu w cholekalcyferol (D3). Witaminę D pozyskuje się również z żywności w postaci ergokalcyferolu (D2). Zarówno witamina D3, jak i D2 ulega hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)D) w wątrobie, a następnie w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25-(OH)2D), będącej aktywną postacią witaminy D. 1,25-(OH)2D reguluje metabolizm wapnia poprzez zwiększenie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego. 1,25-(OH)2D wiąże się z obecnymi w jelitach receptorami i reguluje aktywny transport wapnia. Bez udziału aktywowanej witaminy D w przewodzie pokarmowym wchłanianie się jedynie 10% wapnia. 1,25-(OH)2D reaguje z receptorem witaminy D w gruczole przytarczczowym, hamując syntezę i uwalnianie parathormonu. Zmniejszenie ilości parathormonu powoduje hamuje metabolizm wapnia w kościach. Ponadto, witamina D wpływa bezpośrednio na siłę i działanie mięśni poprzez swoje dla witaminy D receptory w mięśniach proksymalnych. Kalcyfediol jest dobrze wchłaniany w jelitach w warunkach normalnego wchłaniania tłuszczów, głównie w środkowym odcinku jelita cienkiego. Po doustnym podaniu kalcyfediolu maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po upływie około 4 godzin. Okres półtrwania kalcyfediolu wynosi około 18–21 dni. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas. Kalcyfediol jest wydalany głównie z żółcią. W ostatnim czasie firma FAES FARMA, S.A. przeprowadziła badanie kliniczne I fazy (FEDIOL-0013/BE) z udziałem 72 zdrowych ochotników (38 mężczyzn i 34 kobiety) w celu określenia względnej dostępności biologicznej badanego preparatu tj. kapsułek miękkich zawierających roztwór doustny kalcyfediolu 0,266 mg w stosunku do ampulek HIDROFEROL® jako produktu kontrolnego oraz ustalenia biorównoważności obu produktów. Przeprowadzono również dodatkową ocenę tolerancji

	obu preparatów. Badanie ukończyło 70/72 uczestników. Dwie osoby wycofały się z badania z przyczyn osobistych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 72 uczestników. Nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych ani istotnych zmian w wynikach analiz laboratoryjnych dających się przypisać któremukolwiek z dwóch badanych preparatów farmaceutycznych. Z punktu widzenia farmakokinetyki nie można wnioskować o biorównoważności obu preparatów (dostępność biologiczna kapsułek miękkich jest o 29% lepsza niż dostępność biologiczna ampułek, co odpowiada stosunkowi dostępności biologicznych wynoszącemu 1,29). Oba badane preparaty wykazały podobne profile bezpieczeństwa i tolerancji. W oparciu o dane uzyskane w badaniu FEDIOL w modelu symulacyjnym opracowanym przy użyciu poddanego walidacji oprogramowania NONMEN (wersja VII) przeprowadzono ocenę trzech różnych schematów dawkowania kalcyfediolu (raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie i raz w miesiącu). Symulację przeprowadzono na Uniwersytecie Nawarry (Wydział Farmacji i Technologii Farmaceutycznej). W każdym z trzech schematów dawkowania ocenie poddawano farmakologiczną dawkę 0,266 mg kalcyfediolu w postaci zarówno kapsułek miękkich, jak i ampułek. Do oceny profilu bezpieczeństwa kalcyfediolu wykorzystywano odsetek pacjentów ze stężeniem 25-OH-D powyżej wartości progowych wyznaczającej ryzyko hiperkalcemii (> 100 ng/ml) i toksyczności (> 150 ng/ml). Symulację przeprowadzono dla założonej populacji 1000 uczestników. W grupie przyjmującej lek raz w tygodniu odsetki pacjentów z wartościami stężeń w osoczu przekraczającymi wartości progowe były podobne dla obu preparatów: odpowiednio 4,2% i 3,2% dla kapsułek miękkich i ampułek. W grupach przyjmujących lek raz na dwa tygodnie i raz na miesiąc stosowne odsetki pacjentów były podobne dla obu preparatów i wynosiły po 1%. Dane uzyskane w modelu symulacyjnym wskazują, że ryzyko hiperkalcemii jest podobne dla obu preparatów oraz że choć w przypadku podawania produktu raz w tygodniu istnieje większe prawdopodobieństwo wzrostu stężenia wapnia do poziomu ryzyka, należy wziąć pod uwagę, że czas ekspozycji, dla którego miał miejsce opisywany wzrost stężenia w osoczu, wynosił mniej niż 24 godziny, a bezwzględne ryzyko hiperkalcemii dla ocenianych schematów dawkowania powinno być znacznie obniżone. Z punktu widzenia bezpieczeństwa warto wspomnieć, że u żadnego z pacjentów i w żadnym z badanych schematów leczenia nie osiągnięto poziomu ryzyka toksyczności definiowanego jako > 150 ng/ml.
--	--

Wskazanie(-a) w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Proponowane (jeśli dotyczy)	Leczenie niedoboru witaminy D w przypadkach, w których konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest zastosowanie dłuższego odstępu między dawkami, na przykład: • jako leczenie wspomagające osteoporozy, • u pacjentów z zespołem złego wchłaniania, • w osteodystrofii nerkowej, • w chorobach kości spowodowanych leczeniem kortykosteroidami.
Dawkowanie i droga podania w EOG Aktualne (jeśli dotyczy)	Nie dotyczy
Proponowane (jeśli dotyczy)	Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) co miesiąc: • Obniżone stężenie witaminy D: jedna kapsułka co miesiąc przez 2 miesiące. • Niedobór witaminy D: jedna kapsułka co miesiąc przez 4 miesiące. • Wspomagająco w leczeniu osteoporozy: jedna kapsułka co miesiąc przez 3–4 miesiące. W populacjach, w których występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D, konieczne może być zastosowanie większych dawek lub dłuższego okresu leczenia po laboratoryjnym potwierdzeniu stopnia niedoboru i pod okresową kontrolą stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy: • Osteodystrofia nerkowa: Jedna kapsułka co tydzień lub co dwa tygodnie • Choroby kości spowodowane kortykosteroidami: jedna kapsułka co miesiąc. W przypadku pacjentów z poważnym niedoborem witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania zaleca się ponowne przyjęcie dawki początkowej po tygodniu, a następnie jednej kapsułki raz na miesiąc przez 4 miesiące, oraz monitorowanie stężenia 25-hydroksykalcyferolu w osoczu.

Postać(-ci) farmaceutyczna(-e) i moce dawki	Nie dotyczy
Aktualne (jeśli dotyczy)	
Proponowane (jeśli dotyczy)	Miękkie kapsułki, 0,266 mg (266 mikrogramów) kalcyfediolu (równowartość 15 960 j.m. witaminy D)

Kraj i data pierwszego dopuszczenia do obrotu na całym świecie

Hiszpania 1 października 1977 r.

Kraj i data wprowadzenia do obrotu po raz pierwszy na świecie

Hiszpania 1 października 1977 r.

Kraj i data pierwszego dopuszczenia do obrotu w krajach EOG

Hiszpania 1 października 1977 r.

Czy produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu w UE?

Tak ☐

Nie ☒

Część II: Moduł SI — Epidemiologia wskazania(wskazań) i populacja docelowa

Wskazanie

U dorosłych: wszystkie preparaty kalcyfediolu są wskazane do stosowania u dorosłych w przypadku niedoboru witaminy D, chorób kości spowodowanych leczeniem kortykosteroidami i w przypadku osteodystrofii nerkowej.

U dzieci: tylko produkt Hidroferol 0,1 mg jest wskazany do stosowania u dzieci z niedoborem witaminy D, tężyczką hipokalcemiczną, krzywicą niedoborową i krzywicą oporną na witaminę D.

HIDROFEROL 0,266 mg kapsułki miękkie jest wskazany do stosowania w przypadku niedoboru witaminy D w następujących sytuacjach:

- jako leczenie wspomagające osteoporozy,
- u pacjentów z zespołem złego wchłaniania,
- w osteodystrofii nerkowej,
- w chorobach kości spowodowanych leczeniem kortykosteroidami.

Inne ustalenia dotyczące wskazań do stosowania różnych preparatów produktu HIDROFEROL (0,266 mg roztwór doustny, choque 3 mg roztwór doustny, 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór opisano w ChPL zamieszczonej w załączniku 2.

Nazwy handlowe odnośnych produktów (przy tym wskazaniu)

HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny (ampułki do picia)

HIDROFEROL choque 3 mg roztwór doustny

HIDROFEROL 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór

HIDROFEROL 0,266 mg kapsułki miękkie

CALCIFEDIOL 0,266 mg kapsułki miękkie

SI.1 Epidemiologia choroby

Niskie stężenia witaminy D występują często u dorosłych i u dzieci. Niedobór witaminy D tradycyjnie wiązano z chorobami kości takimi jak krzywica. Obecnie uważa się, że niedobór witaminy D ma związek z ogólną umieralnością, zapobieganiem zakażeniom, wrodzoną odpornością, nadciśnieniem, hipertrójglicerydemią, cukrzycą typu 1 i 2, nowotworami i chorobami autoimmunologicznymi. U dzieci ma związek z ciężką astmą, epizodami zapalenia oskrzelików i słabszą odpowiedzią na kortykoidy.

Najważniejszym źródłem witaminy D jest skóra, w której witamina D powstaje w wyniku oddziaływania promieniowania ultrafioletowego B na 7-dehydrocholesterol. Witamina D musi zostać zmetabolizowana w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D), która jest nieaktywnym prekursorem o okresie półtrwania wynoszącym około dwóch do trzech tygodni. Okres półtrwania postaci aktywnej (1,25(OH)D) wynosi jedynie od czterech do dwudziestu godzin. Z tego powodu postać 25(OH)D była najczęściej mierzoną formą witaminy D w poprzednich badaniach z udziałem zdrowych dzieci. Na stężenia 25(OH)D wpływ ma także wiek, pigmentacja skóry, pora roku, ekspozycja na słońce i wapń pokarmowy. W większości badań wykorzystano definicję obniżonego stężenia witaminy D jako stężenia 25(OH)D poniżej 30 ng/ml i niedoboru witaminy D jako stężenia poniżej 20 ng/ml.

Ostatnio niedobór witaminy D łączy się z większym nasileniem choroby w momencie przyjęcia do szpitala, wyższą umieralnością i gorszymi wynikami krótko- i długoterminowymi u dorosłych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej. Kilka badań dostarczyło nowych informacji dotyczących relacji między stężeniem witaminy D a ciężkimi chorobami u dzieci przyjętych na pediatryczny oddział intensywnej opieki medycznej (Parfitt AM. The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. Studies in patients with hypoparathyroidism. J Clin Invest. 1972 Jul;51(7):1879-88.

Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr. 2016

Rey, 2014).

Zachorowalność i częstość występowania

Niedobór witaminy D występuje często u osób w podeszłym wieku, osiągając częstość występowania przekraczającą 50% w różnych badaniach epidemiologicznych. Za tę epidemię hipowitaminozy D u osób w podeszłym wieku może odpowiadać kilka czynników, na przykład obniżone przyjmowanie witaminy D w pokarmach lub zwiększone jej magazynowanie w tkance tłuszczowej, jednak za najważniejszy z nich uważa się związane z wiekiem zmniejszenie zawartości 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) w naskórku, co oznacza zmniejszenie ilości substratu do wytwarzania witaminy D. Istnieją dowody, że pomimo związanego z wiekiem zmniejszenia wytwarzania witaminy D przez skórę, osoby w starszym wieku nadal mogą utrzymać prawidłowe stężenia witaminy D w surowicy, korzystając z ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (UV). Ponieważ osoby w starszym wieku mają więcej wolnego czasu, a w efekcie więcej możliwości przebywania na świeżym powietrzu, zachęcanie do

regularnych aktywności umożliwiających ekspozycję na światło słoneczne mogłoby się przyczynić do zapobiegania hipowitaminozie D (De Rui, 2014).

Niedobór witaminy D jest globalnym problemem zdrowotnym. Ponad miliard ludzi na całym świecie cierpi na niedobór lub obniżone stężenie witaminy D (Mackawy, 2013). Niedobór i obniżone stężenie witaminy D są nadal zgłaszane jako częsty problem u dzieci i młodzieży na całym świecie (Vierucci, 2014).

Niedobór witaminy D występuje często w Stanach Zjednoczonych — dotyka około 40% dorosłych Amerykanów. Gwałtowny wzrost częstości występowania w ciągu ostatnich 20 lat zwrócił uwagę na konsekwencje zdrowotne tego szeroko rozpowszechnionego stanu, w tym na choroby układu mięśniowo-szkieletowego, ryzyko upadków, epizody choroby sercowo-naczyniowej, zagrożenie nowotworami i zakażenia układu oddechowego (Lambert, 2014).

Jedna trzecia (33,9%) populacji w Hiszpanii może być zagrożona niedoborem witaminy D. Stężenia 25-dihydroksywitaminy D powyżej 30 ng/ml pozwalają bezpiecznie wykluczyć nadczynność przytarczyc. Przy podobnych wartościach 25-dihydroksywitaminy D wzrost stężenia iPTH jest większy u osób starszych (Friedman WF, Roberts WC. Vitamin D and the supraaortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation*. 1966 Jul;34(1):77-86.

Gascon-Barre M, Côte MG. Effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on acute vitamin D toxicity in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1978;43:125-135.

González-Molero, 2011).

W krajach rozwijających się obserwuje się wzrost częstości występowania osteomalacji u starszych dzieci i młodzieży. W Arabii Saudyjskiej, pomimo ekonomicznego dostatku i odpowiedniego nasłonecznienia przez cały rok, niedobór witaminy D jest dość częsty u niemowląt, dzieci i młodzieży, a także u kobiet ciężarnych i karmiących (Gröber U and Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism *Dermatoendocrinol*;2012, 4: 158–166.

Harrington J, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui A, Roth DE. Vitamin D and fetal-neonatal calcium homeostasis: findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation. *Pediatr Res*. 2014 Sep;76(3):302-9. doi: 10.1038/pr.2014.83.

Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2013 Nov 14;110:1611-6.

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:6-18.

Hazzazi, 2013).

Badania wykazują wysoką częstość występowania obniżonego stężenia witaminy D w młodej i zdrowej populacji bez wyraźnego związku z ekspozycją na światło słoneczne lub ochroną przed nim. Spożywanie niewielkich ilości pokarmów bogatych w witaminę D i brak wzbogacania w nią środków spożywczych w połączeniu z niewystarczającą ekspozycją na światło słoneczne może odpowiadać za niskie stężenia witaminy D w surowicy w tej populacji (Bebel Stargave M., J treasure, D.L. McKee. Herb, nutrient and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. Elsevier Health Sciences; 2008.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Farmacos durante el embarazo y la lactancia*. Lippincott Williams & Wilkins. 8th Edition; 2009.

Calatayud, 2009).

Dane demograficzne dotyczące populacji docelowej — wiek, płeć, rasa/pochodzenie etniczne

Istnieje silna korelacja pomiędzy otyłością a niedoborem witaminy D. Charakter tego powiązania nie został jeszcze wyjaśniony (Kim, 2013).

Opisano geograficzny gradient północ-południe w powiązaniu z wiekiem wystąpienia pierwszej miesiączki, która u dziewczynek mieszkających w wyższych szerokościach geograficznych występuje wcześniej niż u dziewczynek mieszkających bliżej równika. Ten wzorec można wyjaśnić różnicami w zakresie temperatury, rytmu światła i ciemności oraz warunków społeczno-ekonomicznych; odpowiada on także geograficznemu gradientowi ekspozycji na światło słoneczne, który zbiega się ze stężeniem witaminy D. Niedobór witaminy D jest związany z rozwojem otyłości u dzieci (Kim, 2013).

Starzenie się powoduje istotne obniżenie możliwości wytwarzania witaminy D₃ przez skórę człowieka. U osób dorosłych powyżej 65 roku życia możliwości wytwarzania witaminy D₃ są czterokrotnie niższe niż u osób w wieku od 20 do 30 lat. Nie wiadomo, czy w podeszłym wieku zmienia się wchłanianie fizjologicznych ilości witaminy D (National Academy of Sciences, 1997).

Najczęstsze występowanie niskich stężeń witaminy D ma miejsce u Latynosów oraz u osób rasy czarnej pochodzenia niełatynoskiego. Dowody sugerują, że niskie stężenia witaminy D mogą zwiększać ryzyko cukrzycy i jej powikłań. U Latynosów ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy D jest wyższe. Istnieją nieliczne badania dotyczące niedoboru witaminy D w populacji latynoskiej. Takie czynniki jak otyłość, ciemna pigmentacja skóry, północna szerokość geograficzna i występowanie niewydolności nerek mogą powodować narażenie Latynosów na wyższe ryzyko występowania obniżonych stężeń witaminy D (Castro, 2014).

W porównaniu z rasą białą, rasy kolorowe — prawdopodobnie ze względu na większą ilość barwnika w skórze — mają niższe stężenia 25(OH)D₃ i wapnia w moczu oraz wysokie stężenia PTH i 1,25(OH)2D₃. Afroamerykanie mają niższe stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy i występuje u nich mniejsze niż w innych populacjach ryzyko złamań na skutek łamliwości kości. Pomimo że narażenie Afroamerykanów na złamania osteoporotyczne jest niższe, takie złamania pozostają istotnym problemem zdrowia publicznego w przypadku tej populacji, u której nie przeprowadzono jeszcze badań dotyczących interwencyjnej suplementacji witaminy D (Aloia, 2008).

Czynniki ryzyka chorobyNiepodlegające modyfikacji czynniki ryzyka

- Wiek.
- Płeć żeńska.
- Rasa inna niż biała.
- Leczenie przeciwpadaczkowe.
- Złe wchłanianie (nieswoiste zapalenie jelit i mukowiscydoza).
- Oparzenia.

Podlegające modyfikacji czynniki ryzyka

- Otyłość.
- Picie małej ilości mleka.
- Nieprzyjmowanie suplementów witaminy D.

- Niewielka aktywność fizyczna na świeżym powietrzu.
- Karmienie wyłącznie piersią.
- Używanie kremów z filtrem przeciwsłonecznym.
- Ubrania.

Czynniki niezależne od pacjentów

- Wyższa szerokość geograficzna.
- Pora roku.
- Niska wysokość nad poziomem morza.
- Większe zachmurzenie.

Częste czynniki ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D obejmują powyższe czynniki. Są to pochodzenie etniczne inne niż rasa biała i otyłość, a także inne czynniki ryzyka wymienione powyżej. Czynniki ryzyka można podzielić na niepodlegające modyfikacji, takie jak wiek i kolor skóry; podlegające modyfikacji, takie jak używanie filtrów przeciwsłonecznych i przyjmowanie niewielkich ilości witaminy D; a także czynniki niezależne od pacjentów, takie jak mieszkanie w regionach o wysokich szerokościach geograficznych i na niskich wysokościach nad poziomem morza (dalej od słońca). Wykazano, że starszy wiek, płeć żeńska, rasa inna niż biała, otyłość, niewielkie spożycie mleka i oglądanie telewizji, wideo lub korzystanie z komputera ponad 4 godziny dziennie były powiązane ze stężeniami 25(OH)D poniżej 15 ng/ml. Suplementacja witaminy D była związana z niższym ryzykiem jej niedoboru. Badania przeprowadzone w Japonii wykazały, że ograniczona ekspozycja na światło słoneczne i ograniczona dieta były głównymi powodami potwierdzonych przypadków krzywicy. Często występowanie niedoboru 25(OH)D odnotowano także u dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit: niemal 35% z 130 pacjentów miało stężenia 25(OH)D poniżej 15 ng/ml. Niewystarczające stężenia witaminy D występowały często także u dzieci z mukowiscydozą — w jednym z ostatnich badań 95% procent miało stężenia poniżej 30 ng/ml. Inne badanie wykazało ostatnio zwiększenie w ciągu ostatnich 10 lat częstości występowania niedoboru witaminy D u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podsumowując, pewne grupy pacjentów są narażone na wyższe ryzyko niedoboru witaminy D (Melamed, 2010).

U pacjentów cierpiących na różne zespoły złego wchłaniania jelitowego, na przykład ciężką niewydolność wątroby, chorobę Leśniowskiego-Crohna, chorobę Whipple'a oraz celiakię, często występuje także niedobór witaminy D ze względu na ich niezdolność do wchłaniania pokarmowej witaminy D. Tak więc pacjenci z ograniczonym wydzielaniem żółci lub cierpiący na choroby jelita cienkiego są bardziej narażeni na wystąpienie niedoboru witaminy D ze względu na niemożność wchłaniania tej rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy (National Academy of Sciences, 1997).

Wszelka zmiana w wytwarzaniu witaminy D₃ w skórze, wchłanianiu witaminy D w jelitach lub metabolizowaniu witaminy D do jej aktywnej postaci, 1,25(OH)₂D, może prowadzić do stanu niedoboru witaminy D. Ponadto zmiana w rozpoznawaniu postaci 1,25(OH)₂D przez jej receptor może także prowadzić do niedoboru witaminy D, metabolicznej choroby kości i towarzyszących nieprawidłowości biochemicznych (National Academy of Sciences, 1997).

Osoby przyjmujące narkotyki w formie iniekcji są często źle odżywione i mają ograniczony i opóźniony dostęp do opieki zdrowotnej. W efekcie w tej populacji pacjentów niedobór witaminy D występuje niewspółmiernie częściej niż u innych dorosłych mieszkańców miast. Co więcej, osoby te należą do grupy wysokiego ryzyka przedawkowania narkotyków, chorobowości związanej z przyjmowaniem narkotyków oraz chorób psychicznych, co utrudnia prowadzenie badań dotyczących chorób

przewlekłych związanych z niedoborem witaminy D. Przyjmowanie narkotyków w formie iniekcji zwiększa ryzyko występowania ostrych i przewlekłych chorób zakaźnych i krążeniowo-oddechowych powiązanych z niedoborem witaminy D. W efekcie osoby mieszkające w miastach i przyjmujące narkotyki w formie iniekcji stanowią słabo zbadaną populację wysokiego ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D, a także powiązanych z nim działań niepożądanych (Lambert, 2014).

Właściwości przeciwzapalne glikokortykoidów są dobrze znane. Jednym z najbardziej niepożądanych działań ubocznych leczenia glikokortykoidami jest ciężka osteopenia. Jeden z mechanizmów indukowania osteopenii przez glikokortykoidy polega na hamowaniu zależnego od witaminy D wchłaniania wapnia w jelitach (National Academy of Sciences, 1997).

Produkty stosowane do leczenia drgawek, takie jak fenobarbital i fenytoina mogą zmieniać metabolizm i okres półtrwania witaminy D w krwiobiegu (National Academy of Sciences, 1997).

Zaburzenia metabolizmu mineralnego i kostnego są częste u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). U pacjentów z PChN niemal zawsze rozwija się wtórny przerost przytarczyc powodujący zwiększenie stężenia parathormonu (PTH) we krwi. Wynika to z hipokalcemii rozwijającej się w przebiegu choroby nerek i/lub ze względu na niedobór 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [1,25(OH)₂D₃], co może bezpośrednio wpływać na działanie przytarczyc. W związku z postępującym ubytkiem funkcji nerek ma miejsce spadek liczby receptorów witaminy D (VDR) oraz wykrywających wapń (CaSR) w przytarczycach, co zwiększa ich oporność na działanie witaminy D i wapnia (Mackawy, 2013).

Główne możliwości leczenia

Przez długi czas jako suplement lub lek w stanach niedoboru stosowano niemal wyłącznie ergokalcyferol (witamina D₂). Ostatnio wprowadzono cholekalcyferol (witamina D₃).

Umieralność i chorobowość (choroba nieleczone)

Warianty genetyczne skojarzone ze stężeniami witaminy D nie zapowiadają umieralności. Sugeruje to, że niskie stężenia 25-OH-D są powiązane z wyższymi odsetkami umieralności, ale mało prawdopodobne jest, że je powodują (Trummer, 2012).

Pomimo silnego odwrotnie proporcjonalnego i w widoczny sposób niezależnego powiązania witaminy D z umieralnością z przyczyn naczyniowych i nienaczyniowych, związek przyczynowy pozostaje niepewny. Aby ocenić kliniczną istotność tych powiązań, konieczne są wielkoskalowe randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem wysokich dawek witaminy D (Tomson, 2013).

SI.2 Jednocześnie stosowane leki w populacji docelowej

Należy wziąć pod uwagę, że niedobór witaminy D jest rozpoznawany u niejednorodnych pacjentów, którzy mogą przyjmować różne leki z powodu innych chorób.

SI.3 Ważne choroby współwystępujące w populacji docelowej

- Deformacje kości
- Złamania
- Bóle kości
- Upośledzenie czynności nerek

Część II: Moduł SII – Specyfikacje bezpieczeństwa – część niekliniczna

Główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa (z badań nieklinicznych)	Problemy związane ze stosowaniem u ludzi
Toksyczność, w tym: - toksyczność po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym, - toksyczny wpływ na rozród (wymaga omówienia, jeśli lek mógłby być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym), - toksyczny wpływ na rozwój, - nefrotoksyczność, - hepatotoksyczność, - genotoksyczność, - rakotwórczość.	<u>Toksyczność po podaniu jednokrotnym:</u> Toksyczność kalcyfediolu po podaniu jednokrotnym była badana u szczurów po podaniu domięśniowym, doustnym i podskórnym. Średnie dawki śmiertelne (wartości LD50) zgłaszane w przypadku szczurów wyniosły u samców 1,6 g/kg po podaniu doustnym, ponad 1,8 g/kg po podaniu domięśniowym i ponad 2,1 g/kg po podaniu podskórnym, natomiast u samic 1,5 g/kg po podaniu doustnym, ponad 1,9 g/kg po podaniu domięśniowym i ponad 1,9 g/kg po podaniu podskórnym¹. <u>Toksyczność po podaniu wielokrotnym:</u> Wysokie dawki witaminy D istotnie zwiększają kalcemię i wydalanie z moczem fosforanów i wapnia, oraz powodują mobilizację wapnia z kości. Ten wapń może się odkładać w tkankach miękkich, szczególnie w nerkach i naczyniach krwionośnych. Główne objawy zatrucia witaminą D to jadłowstręt, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, osłabienie, ból głowy i ból stawów². Jiang i wsp. zbadali doświadczalnie hiperwitaminozę D u 66 niebiesko-szarych królików. Podawano im domięśniowo wysokie dawki witaminy D3 przez okres krótszy niż 3 miesiące. Sześć królików otrzymało siedem iniekcji po 300 000 j.m./kg w odstępach tygodniowych. W przypadku pięciu z nich zatrucie witaminą D3 było śmiertelne. Hiperwitaminoza D powodowała różne radiologiczne oznaki zagęszczenia utkanka kości, głównie w postaci wewnątrzkościowych zwapnień przerzutowych. Ponadto przeprowadzone badanie laboratoryjne wykazało, że u wszystkich zwierząt występowała hiperkalcemia³. Rozwój objawów hiperwitaminozy D obserwowano u szczurów otrzymujących 3 mg/kg roztworu doustnego produktu Hidroferol przez ponad 100 dni. Dawki 2 mg/kg są lepiej tolerowane. Jednak u 30% leczonej partii zwierząt wystąpiły objawy hiperwitaminozy D. Aby zająć się problemem przewlekłej toksyczności i efektów

¹ Badanie przedkliniczne FAES FARMA (76/1336)

² Diem K, Lentner C. Documenta Geigy Scientific Tables. 7th ed. Bazylea, Szwajcaria: Ciba-Geigy, 1975.

³ Jiang Y, Wan Y, Zhao I. Metastatic calcification within bone. The main cause of osteosclerosis in hypervitaminosis D3. Radiological and pathological correlation. Invest. Radiol. 1990;25:1188-1196.

Główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa (z badań nieklinicznych)	Problemy związane ze stosowaniem u ludzi
	metabolicznych witaminy D3 i jej głównego metabolitu, kalcyfediolu, zastosowano sześć poziomów podaży z pokarmem u kurcząt [108 kurcząt otrzymywało pokarm podstawowy oraz 0,02 mg (800 j.m.) witaminy D3/kg pokarmu w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia]. Zwierzęta zostały podzielone na 12 grup i otrzymywały pokarm podstawowy zmodyfikowany tak, aby zawierał 0, 667, 6667, 66 667, 666 667 i 6 666,667 j.m./kg (0; 0,1; 1; 10; 100) odpowiedniej postaci witaminy D na kilogram. Przy podawaniu witaminy D3 w dawce 10 mg/kg pokarmu oraz kalcyfediolu w dawce 0,1 mg/kg pokarmu obserwowano wapnienie kanalików nerkowych. Przy dawce 0,1 mg/kg pokarmu u zwierząt otrzymujących kalcyfediol wykazano istotnie wyższe stężenia wapnia i fosforu w nerkach niż u kurcząt otrzymujących taką samą ilość witaminy D3. Na podstawie zmian histopatologicznych (makro- i mikroskopowych) stwierdzono, że kalcyfediol był 100 razy bardziej toksyczny niż witamina D3. Maksymalne bezpieczne ilości pokarmowe wyniosły 0,01 mg/kg pokarmu dla kalcyfediolu i 1,0 mg/kg pokarmu dla witaminy D3 ⁴. <u>Szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój</u> Wysokie dawki kalcyfediolu podawane w długim okresie powodują u badanych zwierząt hiperwitaminozę D i uogólnioną toksyczność w ciąży. Objawy hiperwitaminozy obejmują zaburzenia trawienne, nerwowe, nerkowe, kostne i metaboliczne. Objawy hiperwitaminozy występują przy dawkach od 100 do 500-krotnie większych niż dawki terapeutyczne, przypadki mogą się różnić ze względu na zapotrzebowanie na witaminę i czas trwania leczenia. We wczesnym badaniu sugerowano, że zaburzenia metabolizmu witaminy D u matki lub płodu mogą odpowiadać za nadzastawkowe zwężenie aorty, szczególnie w skojarzeniu z hiperkalcemią dziecięcą ⁵. <u>Rakotwórczość</u> Potencjalne działanie rakotwórcze 25-hydroksycholekalcyferolu badano u szczurów. Cztery partie 25 samców i 4 partie 25 samic szczurów otrzymywały dawki terapeutyczne przez 6 tygodni. Po tym okresie umożliwiono zwierzętom łączenie się w pary. Przerwano leczenie samców, natomiast leczenie samic

⁴ Morrissey RL, Cohn RM, Empson RN, Greene HL, Taunton OD, Ziparim ZZ. Relative toxicity and metabolic effects of colecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chicks. J.Nutrition. 1977;107:1027- 1034.

⁵ Friedman WF, Roberts WC. Vitamin D and the supravalvar aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. Circulation. 1966 Jul;34(1):77-86.

Główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa (z badań nieklinicznych)	Problemy związane ze stosowaniem u ludzi
	kontynuowano do porodu. Nie odnotowano szkieletowych ani somatycznych wad rozwojowych, które można by połączyć z działaniem 25-hydroksycholekalcyferolu ⁶. Wyższe dawki mogą spowodować rozwój objawów hiperwitaminozy z nadmierną mobilizacją wapnia w surowicy. W takich wypadkach rozmiary płodu ulegały zmniejszeniu, a wchłanianie wzrastało. <u>Działanie teratogenne:</u> Działanie teratogenne obserwowano u zwierząt otrzymujących wysokie dawki witaminy D (od 4 do 15 razy większe niż zalecana dawka u ludzi). Witamina D może powodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia w rozwoju u dzieci ⁷.
Ogólne bezpieczeństwo farmakologiczne: • sercowo-naczyniowe (włącznie z możliwością wydłużenia odstępu QT), • dotyczące układu nerwowego • itd.	Nie znaleziono informacji.
Mechanizmy interakcji z lekami	Fenobarbital może zwiększać zapotrzebowanie na witaminę D, prawdopodobnie w efekcie zwiększenia metabolizmu witaminy D poprzez indukowanie enzymów. Rzadko zgłaszano wystąpienie krzywicy i osteomalacji po długotrwałym stosowaniu barbituranów. Uważa się, że te efekty występują w wyniku przyspieszenia rozkładu 1,25(OH)2D3. Te obserwacje sugerują, że fenytoina i fenobarbital przyspieszają metabolizm witaminy D u pacjentów leczonych z powodu drgawek, jednak ich rzeczywiste znaczenie kliniczne nie zostało jeszcze potwierdzone ⁸. Jednoczesne podawanie glikokortykoidów może zmniejszyć skuteczność witaminy D ⁹. U pacjentów z upośledzeniem

⁶ Badanie przedkliniczne FAES FARMA (446/7603)

⁷ Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. Journal of Perinatology 2011; 31, 449–459.

⁸ Gascon-Barre M, Côte MG. Effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on acute vitamin D toxicity in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978;43:125-135.

⁹ U. Gröber and K. Kisters Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism Dermatoendocrinol;2012, 4: 158–166.

Główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa (z badań nieklinicznych)	Problemy związane ze stosowaniem u ludzi
	czynności nerek witaminę D należy stosować ostrożnie, monitorując wpływ na stężenia wapnia i fosforanów.
Inne informacje lub dane dotyczące toksyczności	Roztwór doustny produktu Hidroferol jest dobrze tolerowany miejscowo. Nie wykazano nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego.

SII Wnioski na podstawie danych nieklinicznych

Kwestie dotyczące bezpieczeństwa	
Ważne zidentyfikowane zagrożenia (potwierdzone danymi klinicznymi)	1. Hiperwitaminoza D 2. Hiperkalcemia 3. Hiperkalciuria
Ważne potencjalne zagrożenia (niewykluczone przez dane kliniczne lub o nieznanej istotności)	1. Witamina D może powodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia rozwoju umysłowego u dzieci.
Brakujące informacje	1. Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią

Część II: Moduł SIII – Narażenie w badaniach klinicznych

Wnioskodawca nie przeprowadził badań klinicznych z zastosowaniem produktu.

Część II: Moduł SIV – Populacje nieuwzględnione w badaniach klinicznych

Nie dotyczy.

Część II: Moduł SV – Dane dotyczące stosowania po wprowadzeniu do obrotu

SV.1 Działania podjęte ze względów bezpieczeństwa przez organy nadzoru i/lub podmioty odpowiedzialne

Nie zostały podjęte żadne działania organów nadzoru ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

SV.2 Niezwiązane z badaniem narażenie po wprowadzeniu do obrotu

SV.2.1 Metody użyte do obliczenia narażenia

Ze względu na brak możliwości uzyskania informacji o dokładnej liczbie pacjentów otrzymujących produkty Faes Farma zawierające kalcyfediol przedstawiono szacunkową liczbę uzyskaną na podstawie jednostek sprzedanych od 1 lipca 2006 r. do 31 grudnia 2015 r. Wystandardyzowana baza danych dotyczących sprzedaży jest dostępna w firmie od 1 lipca 2006 r. Uwzględniając cechy produktu i wskazania do stosowania, założono zgrubnie, że jedna jednostka produktu Hidroferol (w dowolnej postaci) oznacza jednego leczonego pacjenta. Jednak biorąc pod uwagę wskazania do stosowania, jest prawdopodobne, że do jednego cyklu leczenia potrzeba więcej niż jednej jednostki. Dlatego liczba pacjentów przyjmujących produkt będzie prawdopodobnie niższa niż liczba sprzedanych jednostek.

SV.2.2 Narażenie

Jednostki produktów zawierających kalcyfediol sprzedane od 1 lipca 2006 r. do 31 grudnia 2015 r.

Produkt	Kraj	Liczba sprzedanych jednostek
HIDROFEROL 0,1 mg / ml, krople doustne, roztwór, 10 ml	Hiszpania	264,220
HIDROFEROL 0,1 mg / ml, krople doustne, roztwór, 20 ml	Hiszpania	706,383
HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	Hiszpania	5,760,833
HIDROFEROL CHOQUE 3 mg	Hiszpania	1,458,184

roztwór doustny		
HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	Inne kraje	15,658
OGÓŁEM	Hiszpania + inne kraje	8,205,278

SV.3 Stosowanie w populacjach nieuwzględnionych w badaniach klinicznych po wprowadzeniu do obrotu

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania w populacjach nieuwzględnionych w badaniach klinicznych po wprowadzeniu do obrotu.

SV.4 Stosowanie poza wskazaniami po wprowadzeniu do obrotu

Nie są znane przypadki stosowania poza wskazaniami po wprowadzeniu do obrotu.

SV.5 Narażenie w badaniach epidemiologicznych

Nie dotyczy.

Część II: Moduł SVI – Dodatkowe wymagania UE w odniesieniu do specyfikacji bezpieczeństwa

SVI.1 Potencjalne zagrożenia na skutek przedawkowania

Duże dawki witaminy D podawane przed dłuższy czas mogą prowadzić do hiperkalcemii, hiperkalciurii, hiperfosfatemii i niewydolności nerek. Pierwszymi objawami toksyczności mogą być osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Późne objawy hiperkalcemii mogą obejmować: nieżyt nosa, świąd, spadek libido, nefrokalcynozę, niewydolność nerek, osteoporozę u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, anemię, zapalenie spojówek ze złogami wapnia, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminurię, hipercholesterolemię, zwiększoną aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermię, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki i zwapnienie tkanek miękkich.

Rzadko mogą wystąpić nadciśnienie i objawy psychozy. Może ulec obniżeniu stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i umiarkowana kwasica mogą powodować zaburzenia rytmu serca.

Bardzo ciężka hiperkalcemia (> 12 mg/dl) może spowodować wystąpienie omdlenia, kwasicy metabolicznej i śpiączki. Utrzymujące się stale wysokie stężenia wapnia mogą prowadzić do nieodwracalnej niewydolności nerek lub serca.

Stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy powyżej 150 ng/ml mogą się wiązać ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Przedawkowanie witaminy D może prowadzić do podwyższenia stężeń wapnia, fosforanów i albuminy w surowicy, azotu mocznika we krwi, cholesterolu oraz transaminaz.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym leczeniem kalcyfediolem może utrzymywać się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Przedmiotowe i podmiotowe objawy hiperkalcemii są zazwyczaj odwracalne, jednak zwapnienia przerzutowe mogą prowadzić do ciężkiej niewydolności nerek lub serca i zgonu.

Zalecane dawki produktów Hidroferol 0,266 mg fiołka roztworu doustnego, krople doustne 0,1 mg/dl oraz roztwór doustny 3 mg zostały wyraźnie podane w ChPL dla tych produktów.

SVI.2 Możliwość przeniesienia czynników zakaźnych

W przypadku stosowania produktu Hidroferol nie ma możliwości przeniesienia czynników zakaźnych.

SVI.3 Możliwość wykorzystania do celów niezgodnych z prawem

Biorąc pod uwagę charakter związku oraz charakter schorzenia, możliwość wykorzystania do celów niezgodnych z prawem jest bardzo mała.

Firma FAES S.A. będzie rutynowo monitorowała wszystkie zgłoszenia o użyciu niezgodnym z przeznaczeniem i odniesie się do ewentualnych problemów dotyczących bezpieczeństwa w kolejnych aktualizacjach planu RMP i raportach PSUR.

SVI.4 Możliwość błędów w stosowaniu leku

SVI.4.1 Opis błędów w stosowaniu leku w trakcie programu badań klinicznych.

Nie dotyczy.

SVI.4.2 Działania zapobiegawcze dotyczące gotowego(-ych) produktu(-ów) wprowadzanego(-ych) do obrotu

Po dokonaniu przeglądu przypadków zgłoszonych w związku z preparatem Hidroferol wykryto błąd w stosowaniu leku. W wyniku błędnej interpretacji zalecanego dawkowania kalcyfediol podawano codziennie zamiast raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie, czy raz w miesiącu. W większości przypadków błąd ten wiązał się z wystąpieniem reakcji niepożądanych, które ustępowały po zaprzestaniu leczenia i podjęciu odpowiednich działań leczniczych. Przypadki te rejestrowano, stosując następujące deskryptory: przypadkowe przedawkowanie, błąd w stosowaniu leku, podanie nieprawidłowej dawki lub nieprawidłowy schemat podawania leku. Dodatkowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej (SVI.4.4).

W ramach działań zapobiegawczych uaktualniono Charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania, wprowadzając wyjaśnienie schematu podawania kalcyfediolu. ChPL oraz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania zawierają wystarczającą ilość informacji dla pracowników służby zdrowia i pacjentów o prawidłowym stosowaniu produktu.

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii firmy FAES rutynowo monitoruje błędy w stosowaniu leku, w tym przypadki bez zgłaszanych działań niepożądanych. Przypadki takie będą rejestrowane, w razie potrzeby raportowane w trybie przyspieszonym, omawiane w raportach PSUR oraz brane pod uwagę w ocenie bezpieczeństwa.

SVI.4.3 Następstwa awarii urządzenia

Nie dotyczy.

SVI.4.4 Raporty o błędach w stosowaniu leku dotyczące produktu(-ów) wprowadzanego(-ych) do obrotu

Nazwa(-y) produktu(-ów): HIDROFEROL				
Opis błędu	Liczba wystąpień	Analiza przyczyn	Podjęte kroki zapobiegawcze	Uwagi
Przypadkowe przedawkowanie	3	Dwóch pacjentów przyjmowało produkt codziennie zamiast co 10 lub 25 dni. W poważnym przypadku zgłoszono jedynie przedawkowanie przypadkowe.	Zaktualizowano Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dołączaną do opakowania.	Dwa przypadki nieuznane za poważne: brak powiązanych działań niepożądanych. Jeden przypadek poważny: u pacjenta doszło do wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, zatwardzenia i astenii.

Nazwa(-y) produktu(-ów): HIDROFEROL				
Opis błędu	Liczba wystąpień	Analiza przyczyn	Podjęte kroki zapobiegawcze	Uwagi
Błąd wydania leku / lek otrzymał niewłaściwy pacjent	1	Błędna droga podania (domięśniowo)	Brak	Jeden przypadek nieuznany za poważny: zgłoszono przypadek bólu w miejscu wstrzyknięcia.
Błąd przepisania leku	1	Przepisano Hydroferol do stosowania codziennie.	Zaktualizowano Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dołączaną do opakowania.	Przypadek poważny: u pacjenta doszło do wystąpienia encefalopatii metabolicznej, hiperkalcemii, hiperwitaminozy D, przedawkowania i toksyczności względem różnych narządów.
Niewłaściwy schemat podawania leków	1	Pacjent przyjmował produkt codziennie zamiast co miesiąc.	Zaktualizowano Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dołączaną do opakowania.	Przypadek nieuznany za poważny: brak powiązanych działań niepożądanych.
Podanie niewłaściwej dawki	2	Jeden pacjent przyjmował produkt codziennie przez dwa miesiące zamiast jednej dawki co dwa tygodnie. W drugim przypadku brak dodatkowych informacji.	Zaktualizowano Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dołączaną do opakowania.	Przypadki poważne: w jednym przypadku zgłoszono niewydolność nerek, astenię, toksyczność wobec różnych narządów i hiperkalcemię, zaś w innym hiperkalcemię, hiperwitaminozę D, zaburzenia chodu i ból głowy.
Niewłaściwa droga podania leku	2	Hidroferol podano domięśniowo u jednego pacjenta i dożylnie u innego pacjenta.	Brak	Przypadki nieuznane za poważne: brak powiązanych działań niepożądanych.

Nazwa(-y) produktu(-ów): HIDROFEROL				
Opis błędu	Liczba wystąpień	Analiza przyczyn	Podjęte kroki zapobiegawcze	Uwagi
Błąd w stosowaniu leku	7	W 3 przypadkach produkt podawano raz dziennie. W jednym przypadku produkt podano domięśniowo. W 3 przypadkach podejrzewano przedawkowanie leku.	Zaktualizowano Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dołączaną do opakowania.	Pięć przypadków uznano za poważne. We wszystkich tych przypadkach zgłaszano wystąpienie hiperkalcemii. W trzech z nich zgłaszano wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek, zaś w jednym z tych przypadków zgłoszono ponadto wystąpienie hipokaliemii. Z przypadkami nieuznanymi za poważne nie wiązały się żadne działania niepożądane.
OGÓŁEM	17 PRZYPADKÓW			

SVI.5 Możliwość zastosowania poza wskazaniami

W ChPL podano wyraźnie wskazania do stosowania preparatu Hidroferol, a także specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności. Możliwe jest jednak przepisanie leku przez lekarza w innym wskazaniu. Możliwe jest również pozyskanie przez pacjenta leku bez recepty i porady lekarskiej oraz użycie go w niezatwierdzonych wskazaniach.

Częścią systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie FAES FARMA jest również ciągłe monitorowanie profili bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu produktów, w tym wykrywanie sygnałów, ocena problemów, aktualizowanie ulotek dołączonych do produktów i udzielanie odpowiedzi na pytania władz odpowiedzialnych za rejestrację leków. Wykryte przypadki istotnego użycia poza wskazaniami zostaną poddane analizie i uwzględnione w aktualizacjach planu RMP i raportach PSUR.

SVI.6 Szczególne problemy związane ze stosowaniem u dzieci i młodzieży

SVI.6.1 Problemy zidentyfikowane w planach badań pediatrycznych

Nie dotyczy.

SVI.6.2 Możliwość zastosowania poza wskazaniami u dzieci i młodzieży

Produkt Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne jest wskazany do stosowania u dzieci z niedoborem witaminy D, krzywicą niedoborową i krzywicą oporną na witaminę D.

W ChPL podano wyraźnie wskazania dla preparatu Hidroferol krople doustne 0,1 mg/dl, a także specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności. Możliwe jest jednak pozyskanie przez pacjentów leku bez recepty i porady lekarskiej oraz podanie go dzieciom w niezatwierdzonych wskazaniach.

Częścią systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie FAES FARMA jest również ciągłe monitorowanie profili bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu produktów, w tym wykrywanie sygnałów, ocena problemów, aktualizowanie ulotek dołączonych do produktów i udzielanie odpowiedzi na pytania władz odpowiedzialnych za rejestrację leków. Wykryte przypadki istotnego użycia poza wskazaniami u pacjentów pediatrycznych zostaną poddane analizie i uwzględnione w raportach PSUR.

SVI.7 Wnioski

Kwestie dotyczące bezpieczeństwa w niniejszym module (przenieść do Modułu SVIII w części II)	
Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Uwagi
Brak	Brak

Część II: Moduł SVII – Zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia

Wersja „Nie-ATMP”

SVII.1 Nowo zidentyfikowane (od czasu ostatniego przedłożenia niniejszego modułu) kwestie bezpieczeństwa

Po wstępnej ocenie RMS przeprowadzonej po upływie 70 dni dodano „Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi” oraz „Hiperkalcemię płodową i noworodkową w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią” odpowiednio jako istotne zidentyfikowane i potencjalne zagrożenie. Kwestie te omówiono bardziej szczegółowo w odpowiedniej sekcji poniżej (SVII.3).

SVII.2 Ostatnio opublikowane raporty z badań mające wpływ na kwestie bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań, których wyniki miałyby wpływ na kwestie bezpieczeństwa.

SVII.3 Szczegółowe informacje na temat istotnych zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń stwierdzonych w toku badań klinicznych i doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu (w tym zagrożeń nowo zidentyfikowanych)

Zidentyfikowane zagrożenie: hiperkalcemia	
Częstość z 95-procentowym przedziałem ufności (CI)	W bazie danych Faes Farma zidentyfikowano dwadzieścia jeden (21) przypadków z deskryptorem „hiperkalcemia”. Przy założeniu, że pojedyncza sprzedana jednostka sprzedażowa dowolnego preparatu HIDROFEROL odpowiada użyciu u jednego narażonego na lek pacjenta, liczba zgłoszonych zdarzeń na 100 000 pacjentów wyniosła 0,26 (95% CI: 0.16-0.39).
Stopień ciężkości/rezultaty	Dwadzieścia jeden zgłoszonych przypadków uznano za poważne, ponieważ wszystkie wymagały hospitalizacji i interwencji medycznej. W 15 przypadkach stwierdzono ustąpienie zdarzenia, w jednym przypadku pacjent powracał do zdrowia, w 3 przypadkach wynik był nieznany, zaś w jednym przypadku nastąpił zgon pacjenta w związku z chorobą podstawową (białaczka).
Stopień ciężkości i charakter zagrożenia	Hiperkalcemia może powodować zaburzenia endokrynologiczne, takie jak zapalenie trzustki, osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, zaburzenia rytmu serca, ból kości i mięśni, zwapnienia tkanek miękkich oraz niewydolność nerek. W niektórych ze zgłoszonych przypadków u pacjentów występowały również inne powiązane objawy, takie jak drżenie, osłabienie, zaburzenia chodu, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, astenia, dezorientacja i hipokaliemia.

Zidentyfikowane zagrożenie: hiperkalcemia	
Choroba podstawowa — zapadalność/chorobowość	Brak danych. Zróżnicowane etiologie i populacje pacjentów.
Grupy ryzyka lub czynniki ryzyka	Pacjenci ze stężeniami wapnia w surowicy większym lub równym 10,5 mg/dl i hiperkalciurią. Pacjenci przyjmujący dodatkowo preparaty zawierające witaminę D i wapń.
Potencjalne mechanizmy działania	Kalcyfediol zwiększa wchłanianie wapnia i może wywoływać hiperkalcemię.
Możliwość zapobiegania	Hiperkalcemia jest częstą reakcją niepożądaną bezpośrednio związaną z dawkowaniem leku. U pacjentów z możliwymi czynnikami ryzyka należy dostosowywać dawkę lub unikać podawania leku.
Wpływ na indywidualnych pacjentów	Działania niepożądane wywołane hiperkalcemią są zazwyczaj łagodne i mają charakter przemijający. Niektóre z nich (zapalenie trzustki, zaburzenia rytmu serca, zwapnienia tkanek miękkich czy niewydolność nerek) mogą wymagać hospitalizacji lub interwencji medycznej.
Potencjalny wpływ kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne	Potencjalny wpływ opisywanej kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne określa się jako mały.
Źródło dowodowe	ChPL i Jiang Y, Wan Y, Zhao I. Metastatic calcification within bone. The main cause of osteosclerosis in hypervitaminosis D3. Radiological and pathological correlation. Invest. Radiol. 1990;25:1188-1196. Joshi, 2014.
Terminy MedDRA (wersja 18.1)	Termin preferowany: hiperkalcemia

Zidentyfikowane zagrożenie: hiperwitaminoza D	
Częstość z 95-procentowym przedziałem ufności (CI)	W bazie danych Faes Farma zidentyfikowano cztery (4) przypadki z deskryptorem „hiperwitaminoza D”. Przy założeniu, że pojedyncza sprzedana jednostka sprzedażowa dowolnego preparatu HIDROFEROL odpowiada użyciu u jednego narażonego na lek pacjenta liczba zgłoszonych zdarzeń na 100 000 pacjentów wyniosła 0,05 (95% CI: 0.01-0.12).
Stopień ciężkości/rezultaty	Wszystkie zgłoszone przypadki uznano za poważne, ponieważ wymagały hospitalizacji i interwencji medycznej. W 3 przypadkach stwierdzono ustąpienie zdarzenia, zaś w jednym przypadku wynik był nieznany.
Stopień ciężkości i charakter	Najbardziej charakterystyczne zdarzenia niepożądane są konsekwencją hiperkalcemii. U 4 pacjentów z hiperwitaminozą D

Zidentyfikowane zagrożenie: hiperwitaminoza D	
zagrożenia	występowały również inne powiązane objawy, takie jak hiperkalcemia, ból głowy, osłabienie, zaburzenia chodu, ostra niewydolność nerek, astenia i dezorientacja.
Choroba podstawowa — zapadalność/chorobowość	Brak danych.
Grupy ryzyka lub czynniki ryzyka	Pacjenci leczeni innymi analogami witaminy D.
Potencjalne mechanizmy działania	Efekt addytywny witaminy D.
Możliwość zapobiegania	Należy dokonać przeglądu jednocześnie podawanych analogów witaminy D.
Wpływ na indywidualnych pacjentów	Działania niepożądane wywołane wtórną hiperkalcemią są zazwyczaj łagodne i mają charakter przemijający. Niektóre z nich (zapalenie trzustki, zaburzenia rytmu serca, zwapnienia tkanek miękkich czy niewydolność nerek) mogą wymagać hospitalizacji lub interwencji medycznej.
Potencjalny wpływ kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne	Potencjalny wpływ opisywanej kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne określa się jako mały.
Źródło dowodowe	ChPL i Vogiatzi, 2014.
Terminy MedDRA (wersja 18.1)	Termin preferowany: Hiperwitaminoza D

Zidentyfikowane zagrożenie: Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	
Częstość z 95-procentowym przedziałem ufności (CI)	Interakcje z diuretykami tiazydowymi W wyniku analizy wszystkich raportów ICSR zgromadzonych globalnej firmowej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono przypadków odnoszących się do pacjentów jednocześnie przyjmujących kalcyfediol i diuretyki tiazydowe. Interakcje z glikozydami nasercowymi W wyniku analizy wszystkich raportów ICSR zgromadzonych globalnej firmowej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stwierdzono tylko jeden przypadek pacjenta jednocześnie przyjmującego kalcyfediol i digoksynę. U pacjenta tego wystąpiły ostre uszkodzenie nerek i hiperkalcemia. Firma nie uzyskała żadnych dalszych informacji na temat ryzyka związanego z interakcją między tymi lekami.
Stopień ciężkości/rezultaty	Interakcje z diuretykami tiazydowymi Nie dotyczy

Zidentyfikowane zagrożenie: Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	
	Interakcje z glikozydami nasercowymi Wyżej wymieniony przypadek określono jako poważny, a rezultatem był powrót do zdrowia/ustąpienie obu zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.
Stopień ciężkości i charakter zagrożenia	Interakcje z diuretykami tiazydowymi Skojarzenie diuretyków tiazydowych i suplementów witaminy D może wywoływać lub nasilać hiperkalcemię, a tym samym mieć związek z wszystkimi spowodowanymi hiperkalcemią zdarzeniami niepożądanymi ¹. Interakcje z glikozydami nasercowymi Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność (np. wystąpienie zaburzeń rytmu serca). W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów na istnienie bezpośredniej interakcji między digoksyną a witaminą D, jednakże ryzyko związane z podwyższonym lub niestabilnym poziomem wapnia u pacjentów leczonych digoksyną jest dobrze znane ².
Choroba podstawowa — zapadalność/chorobowość	Interakcje z diuretykami tiazydowymi Hiperkalcemia wywołana suplementacją witaminy D (w zalecanych dawkach) lub przyjmowaniem diuretyków tiazydowych jest zjawiskiem rzadkim. Tylko 2 badania kliniczne dotyczyły stosowania witaminy D w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi, a stwierdzona w nich liczba przypadków hiperkalcemii była bardzo niska ^{3,4}. Interakcje z glikozydami nasercowymi Ryzyko związane z interakcjami między glikozydami nasercowymi a kalcyfediolem wynika z wywoływanej przez podawanie kalcyfediolu hiperkalcemii. Hiperkalcemia może wystąpić w wyniku hiperwitaminozy D (stężenie 25-OH-D w surowicy powyżej 100 ng/ml) lub zatrucia witaminą D (stężenie 25-OH-D w surowicy powyżej 150 ng/ml). Jednak nie u wszystkich pacjentów ze stężeniami 25-OH-D w surowicy powyżej 100 ng/ml lub 150 ng/ml dochodzi do rozwoju hiperkalcemii. Oszacowana częstość przypadków hiperkalcemii w przebiegu hiperwitaminozy D była bardzo mała (< 4% pacjentów z hiperwitaminozą D)^{5,6}. Tak więc oczekuje się, że częstość występowania hiperkalcemii wywołanej przyjmowaniem kalcyfediolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie glikozydy nasercowe powinna być bardzo niska.
Grupy ryzyka lub czynniki ryzyka	Interakcje z diuretykami tiazydowymi Wszystkie czynniki ryzyka mogące wywoływać hiperkalcemię (np. przyjmowanie kalcyfediolu jako suplementu w dawkach

Zidentyfikowane zagrożenie: Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	
	większych niż zalecane, podeszły wiek i obecność schorzeń podstawowych, np. nadczynności przytarczyc) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów przyjmujących jednocześnie kalcyfediol i diuretyki tiazydowe. Interakcje z glikozydami nasercowymi Ryzyko związane z interakcjami między glikozydami nasercowymi a kalcyfediolem wynika z wywoływanej przez podawanie kalcyfediolu hiperkalcemii. Wtórne względem hiperwitaminozy D lub zatrucia witaminą D wystąpienie hiperkalcemii z reguły jest spowodowane przyjęciem kalcyfediolu w dawce wyższej niż zalecana. Do rozwoju hiperkalcemii nie dochodzi jednak u wszystkich pacjentów z hiperwitaminozą D lub zatruciem witaminą D. Wykrywano natomiast przypadki hiperkalcemii u pacjentów przyjmujących kalcyfediol w prawidłowym zakresie dawek. Powyższe dane wskazują, że również inne czynniki oprócz stosowania suplementacji kalcyfediolem w dawkach większych niż zalecane mogą przyczyniać się do wystąpienia hiperkalcemii. Należy do nich również podeszły wiek i obecność schorzeń podstawowych (np. upośledzenie czynności nerek lub nadczynność przytarczyc) ⁵.
Potencjalne mechanizmy działania	Interakcje z diuretykami tiazydowymi Skojarzenie diuretyków tiazydowych (zmniejszających wydalanie wapnia z moczem) i suplementów witaminy D (zwiększających wchłanianie wapnia z jelit) może wywoływać lub nasilać hiperkalcemię ⁷. Interakcje z glikozydami nasercowymi Zwiększając wchłanianie wapnia i podnosząc jego stężenie, witamina D (oraz jej analogi) może nasilać działanie digoksyny (lub innych glikozydów nasercowych) i zwiększać ryzyko zatrucia digoksyną, które z kolei może przejawiać się zaburzeniami rytmu serca. Z kolei digoksyna może nasilać arytmogenne działanie hiperkalcemii, prowadząc do wystąpienia zaburzeń rytmu serca ².
Możliwość zapobiegania	Powikłaniom związanym z hiperkalcemią można zapobiec dzięki wczesnemu rozpoznaniu hiperkalcemii i podjęciu odpowiedniego leczenia w celu przywrócenia prawidłowego stężenia wapnia we krwi.
Wpływ na indywidualnych pacjentów	Łagodna hiperkalcemia jest zazwyczaj bezobjawowa, jednak ciężka hiperkalcemia może wiązać się z wystąpieniem nudności, wymiotów, bólu brzucha, nadmiernego pragnienia, osłabienia mięśni, senności, splątania i odczucia zmęczenia.

Zidentyfikowane zagrożenie: Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	
Potencjalny wpływ kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne	Potencjalny wpływ opisywanej kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne określa się jako mały.
Źródło dowodowe	1. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr. 2007;85:6-18. 2. M. Bebel Stargave, J. Treasure, D.L. McKee. Herb, nutrient and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. Elsevier Health Sciences; 2008. 3. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. Pediatrics. 2001;108:E6. 4. Parfitt AM. The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. Studies in patients with hypoparathyroidism. J Clin Invest. 1972 Jul;51(7):1879-88. 5. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr. 2016 6. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ5, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. Mayo Clin Proc. 2015;90:577-86. 7. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. Nutr Clin Pract. 2013;28:194-208.
Terminy MedDRA (wersja 18.1)	Termin preferowany: Interakcje między produktami leczniczymi

Potencjalne zagrożenie: Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	
Częstość z 95-procentowym przedziałem ufności (CI)	Firma nie otrzymała żadnych raportów ICSR dotyczących tego potencjalnego ryzyka.
Stopień ciężkości/rezultaty	Nie dotyczy
Stopień ciężkości i charakter zagrożenia	U większości niemowląt z rozpoznaniem lekko podwyższonego stężenia wapnia nie występują żadne objawy. Sporadycznie objawy mogą wystąpić u noworodków w przypadku znacznie podwyższonych wartości. U dzieci tych obserwuje się brak łaknienia będący konsekwencją wymiotów, słabe odżywienie,

Potencjalne zagrożenie: Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	
	drażliwość i poliurię. Możliwe jest również występowanie napadów drgawkowych. W obrazie klinicznym u niemowląt tych stwierdza się bradykardię, krótki odstęp QT oraz nadciśnienie tętnicze. Dzieci są często odwodnione, senne i mają hipotonię. Często osłabiona jest czynność nerek, co dodatkowo zmniejsza nerkową eliminację wapnia ¹ .
Choroba podstawowa — zapadalność/chorobowość	Hiperkalcemia w okresie noworodkowym jest zjawiskiem bardzo rzadkim ¹ .
Grupy ryzyka lub czynniki ryzyka	Ryzyko zatrucia witaminą D (z następczą hiperkalcemią płodową i noworodkową) może zależeć od wieku ciążowego oraz częstotliwości podawania i wielkości dawki w ramach suplementacji witaminą D stosowanej przez matkę ² . Dostępne dane na temat wpływu stosowania witaminy D w leczeniu matki na stężenia minerałów w surowicy noworodka są jednak wciąż ograniczone ³ .
Potencjalne mechanizmy działania	Wyniki niektórych badań prowadzonych u ludzi wskazują, że suplementacja witaminą D u matek może pośrednio wpływać na przełożyskowy przepływ wapnia, zwiększając w ten sposób biodostępność matczyne wapnia. Wydaje się, że oprócz takiego wpływu na płodową homeostazę wapniową przedporodowa suplementacja witaminą D moduluje również poziom wapnia we wczesnym okresie noworodkowym poprzez zwiększenie stężenia wapnia u dziecka i osłabianie mającego miejsce po urodzeniu fizjologicznego obniżenia tego poziomu ³. W odniesieniu do ryzyka hiperkalcemii noworodkowej podczas karmienia piersią: witamina D przenika do mleka matki, a surowicze stężenia witaminy D pozostają w ścisłej korelacji z jej stężeniami w mleku. W rezultacie przewlekła suplementacja wysokimi dawkami witaminy D u matki może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u niemowlęcia ⁴.
Możliwość zapobiegania	Unikanie stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.
Wpływ na indywidualnych pacjentów	Może wymagać hospitalizacji lub interwencji medycznej. Następstwa u dzieci
Potencjalny wpływ kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne	Potencjalny wpływ opisywanej kwestii bezpieczeństwa na zdrowie publiczne określa się jako bardzo mały.
Źródło dowodowe	1. Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. J Perinatol. 2011 Jul;31:449-59. 2. Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A,

Potencjalne zagrożenie: Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	
	Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. Br J Nutr. 2013 Nov 14;110:1611-6. 3. Harrington J, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui A, Roth DE. Vitamin D and fetal-neonatal calcium homeostasis: findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation. Pediatr Res. 2014 Sep;76(3):302-9. doi: 10.1038/pr.2014.83. Epub 2014 Jun 17. 4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Farmacos durante el embarazo y la lactancia. Lippincott Williams & Wilkins. 8th Edition; 2009.
Terminy MedDRA (wersja 18.1)	Preferowane terminy: Hiperkalcemia, narażenie w okresie ciąży, narażenie w okresie karmienia piersią.

SVII.4 Zidentyfikowane i potencjalne interakcje

SVII.4.1 Informacje ogólne na temat możliwych interakcji

Witamina D jest prohormonem wytwarzanym w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Jest to związek biologicznie obojętny, który musi zostać poddany metabolizmowi w wątrobie, a następnie w nerkach, aby mógł działać. Liczne działania hormonalnej formy witaminy wywierane są za pośrednictwem receptorów jądrowych i obejmują wchłanianie wapnia, wchłanianie fosforanów w jelicie, mobilizację wapnia w tkance kostnej i reabsorpcję wapnia w nerkach. Witamina D pełni również w organizmie wiele funkcji niezwiązanych z regulowaniem poziomu wapnia we krwi.

SVII.4.2 Ważne zidentyfikowane i potencjalne interakcje

Substancja(-e) wchodząca(-e) w interakcje	Fenytoina, fenobarbital, prymidon i inne induktory enzymów
Wpływ interakcji	Osłabienie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Zmniejszenie stężenia kalcyfediolu w osoczu i hamowanie jego działania poprzez indukowanie jego metabolizmu w wątrobie.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Glikozydy nasercowe
Wpływ interakcji	Możliwe addytywne efekty inotropowe.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zaburzenia rytmu serca
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Cholestyramina, kolestypol i orlistat
Wpływ interakcji	Oslabienie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Zmniejszenie wchłaniania kalcyfediolu.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Parafina i oleje mineralne
Wpływ interakcji	Oslabienie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Zmniejszenie wchłaniania kalcyfediolu.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Diuretyki tiazydowe
Wpływ interakcji	Nasilenie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Diuretyki tiazydowe
Możliwe mechanizmy działania	Zwiększenie aktywności witaminy D mogące prowadzić do nieprawidłowych, podwyższonych stężeń wapnia we krwi.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Hiperkalcemia u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Antybiotyki (penicylina, neomycyna i chloramfenikol)
Wpływ interakcji	Nasilenie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Zwiększenie wchłaniania kalcyfediolu.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Środki wiążące fosforany (sole magnezu)
Wpływ interakcji	Nasilenie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Hipermagnezemia
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Werapamil
Wpływ interakcji	Możliwe działanie antagonistyczne.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Możliwe hamowanie działania przeciwdławicowego.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Analogi witaminy D i suplementy wapnia
Wpływ interakcji	Efekt addytywny.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Możliwość wystąpienia hiperkalcemii.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

Substancja (-e) wchodząca(-e) w interakcje	Kortykosteroidy
Wpływ interakcji	Osłabienie działania produktu leczniczego.
Źródło dowodowe	ChPL.
Możliwe mechanizmy działania	Osłabienie działania analogów witaminy D.
Potencjalne zagrożenie dla zdrowia	Zdarzenia od łagodnych do poważnych u pacjentów wymagających interwencji medycznej.
Omówienie	Możliwość wystąpienia tego rodzaju interakcji została uwzględniona w odpowiedniej części ChPL.

SVII.5 Działania klasy farmakologicznej

Brak.

Część II: Moduł SVIII – Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Table 1. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
Ważne zidentyfikowane zagrożenia	1. Hiperkalcemia 2. Hiperwitaminoza D 3. Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi
Ważne potencjalne zagrożenia	1. Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią.
Brakujące informacje	Brak

Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

III.1 Kwestie bezpieczeństwa i przegląd planowanych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Ważne zidentyfikowane zagrożenia

Hiperkalcemia			
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Cele	
1. Częstotliwość	Rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.	Analiza częstotliwości, powagi, stopnia ciężkości i rezultatów wszelkich spontanicznych doniesień o przedmiotowym zdarzeniu niepożądanym.	
2. Charakter zdarzenia			
3. Czynniki ryzyka			

Hiperwitaminoza D			
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Cele	
1. Częstotliwość	Rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.	Analiza częstotliwości, powagi, stopnia ciężkości i rezultatów wszelkich spontanicznych doniesień o przedmiotowym zdarzeniu niepożądanym.	
2. Charakter zdarzenia			
3. Czynniki ryzyka			

Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi			
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Cele	
1. Częstotliwość	Rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.	Analiza częstotliwości, powagi, stopnia ciężkości i rezultatów wszelkich spontanicznych doniesień o interakcjach między tymi produktami leczniczymi.	
2. Charakter zdarzenia			
3. Czynniki ryzyka			

Ważne potencjalne zagrożenia

Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią			
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Cele	
1. Częstotliwość	Rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.	Analiza częstotliwości, powagi, stopnia ciężkości i rezultatów wszelkich spontanicznych doniesień o przypadkach narażenia na produkt leczniczy w okresie ciąży i karmienia piersią.	
2. Charakter zdarzenia			
3. Czynniki ryzyka			

Brakujące informacje

Brak

III.2 Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mające na celu ocenę skuteczności działań w celu minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy.

III.3 Badania i inne działania zakończone od czasu ostatniej aktualizacji Planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Nie dotyczy.

III.4 Szczegółowe informacje na temat dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Nie dotyczy.

III.5 Podsumowanie planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Brak.

Część IV: Plan badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

IV.1 Odpowiednia skuteczność u wszystkich pacjentów w populacji docelowej

Produkt leczniczy Hidroferol jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej w postaci roztworu doustnego od ponad 20 lat. Charakteryzuje się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem stosowania.

ChPL nie zawiera specjalnych zaleceń dotyczących stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i dzieci (ponieważ nie stanowią oni populacji docelowej). Nie ustalono natomiast skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u tych pacjentek do czasu, w którym dostępne będą dalsze informacje w tym zakresie.

IV.2 Tabele badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy.

IV.3 Podsumowanie planu dalszego rozwoju w zakresie skuteczności po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy.

IV.4 Podsumowanie ukończonych badań skuteczności po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy.

Część V: Działania w celu minimalizacji ryzyka

V.1 Działania w celu minimalizacji ryzyka w odniesieniu do poszczególnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane zagrożenie: hiperkalcemia	
Cel(e) działań służących minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano
Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków hiperkalcemii w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: W tym punkcie stwierdza się, że produkt leczniczy Hidroferol jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią (kalcemia > 10,5 mg/dl). Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: W tym punkcie stwierdza się, że należy monitorować stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu, wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle jest czynnikiem wywołującym hiperkalcemię. Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia i fosforu w osoczu i zapobieganie hiperkalcemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Należy monitorować stężenie wapnia we krwi u pacjentów z niewydolnością serca, zwłaszcza u osób przyjmujących glikozydy naparstnicy, ze względu na możliwość wystąpienia hiperkalcemii i zaburzeń rytmu serca. Zaleca się wyrównywanie kalcemii, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia, co może dodatkowo pogarszać problem. U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. Wymieniono następujące interakcje: Niektóre antybiotyki, takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol, mogą nasilać wchłanianie wapnia. Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie suplementów witaminy D z diuretykami tiazydowymi u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może

Ważne zidentyfikowane zagrożenie: hiperkalcemia

wymagać przerwania leczenia witaminą D.

Należy unikać jednoczesnego podawania różnych analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.

Należy unikać suplementów wapnia.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Przyjmowanie przez matkę dużych dawek kalcyfediolu może wywoływać hiperkalcemię u dzieci.

Punkt 4.8 Działania niepożądane: wymieniono następujące działania:

Najbardziej charakterystyczne działania niepożądane są konsekwencją hiperkalcemii, którą może wywoływać stosowanie kalcyfediolu.

- Zaburzenia endokrynologiczne: Zapalenie trzustki jako jeden z późnych objawów hiperkalcemii.
- Zaburzenia układu nerwowego: Hiperkalcemia może powodować osłabienie, zmęczenie, senność i ból głowy.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, hiperkalcemia.
- Zaburzenia żołądka i jelit: Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększone stężenie wapnia może prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz (SGOT i SGPT).
- Zaburzenia serca: W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Hiperkalcemia może powodować ból kości i mięśni oraz zwapnienie tkanek miękkich.
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Objawami hiperkalcemii są nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (przejawiające się wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

Punkt 4.9 Przedawkowanie

W tym punkcie stwierdza się, że wysokie dawki witaminy D przyjmowane przez dłuższy czas mogą prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii. Do późnych objawów hiperkalcemii należą: nieżyt nosa, świąd, spadek libido, nefrokalcynoza, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu i spadek masy ciała u dzieci, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem,

Ważne zidentyfikowane zagrożenie: hiperkalcemia	
	światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz, hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki oraz zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychiatryczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasica mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca. W ciężkich przypadkach, gdy stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna i śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca. Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym leczeniem kalcyfediolem utrzymuje się przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Przedmiotowe i podmiotowe objawy hiperkalcemii są odwracalne, jednak może ona prowadzić do niewydolności nerek lub serca i zgonu. Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie U zwierząt, którym podawano duże ilości witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) stwierdzono działanie teratogenne. Dostępne dane dotyczące takich działań u ludzi są jednak ograniczone. Witamina D może powodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia rozwoju umysłowego u dzieci.
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano

Ważne zidentyfikowane zagrożenie: hiperwitaminoza D	
Cel(e) działań służących minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano
Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków hiperwitaminozy D w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: W tym punkcie stwierdza się, że lek Hidroferol jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperwitaminozą D. Punkt 4.8 Działania niepożądane: W niniejszym punkcie stwierdza się, że choć kalcyfediol występuje normalnie w organizmie, z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D,

Ważne zidentyfikowane zagrożenie: hiperwitaminoza D	
	zwłaszcza w połączeniu w wysokimi dawkami wapnia, wiążą się istotne działania niepożądane. Wywołujące hiperwitaminozę dawki analogów witaminy D mogą różnić się między sobą. Charakterystyczne objawy są spowodowane hiperkalcemią wywołaną przez hiperwitaminozę.
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano

Ważne zidentyfikowane zagrożenie:	
Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	
Cel(e) działań służących minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano
Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków opisanych interakcji między produktami leczniczymi w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. W tym punkcie stwierdza się, co następuje: -Glikozydy nasercowe: Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca. -Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano

Ważne potencjalne zagrożenie: Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	
Cel(e) działań służących minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano
Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków narażenia w okresie ciąży i karmienia piersią w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. W tym punkcie stwierdza się, co następuje: Ciąża Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Nie należy stosować kalcyfediolu w okresie ciąży. Karmienie piersią Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Spożywanie 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.
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Nie zaproponowano

Brakujące informacje

Brak

V.2 Niepowodzenie działań w celu minimalizacji ryzyka (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

V.3 Tabela podsumowująca działania w celu minimalizacji ryzyka

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
Ważne zidentyfikowane zagrożenia		
Hiperkalcemia	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków hiperkalcemii w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: W tym punkcie stwierdza się, że produkt leczniczy Hidroferol jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią (kalcemia > 10,5 mg/dl). Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: W tym punkcie stwierdza się, że należy monitorować stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu, wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle jest czynnikiem wywołującym hiperkalcemię. Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia i fosforu w osoczu i zapobieganie hiperkalcemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Należy monitorować stężenie wapnia we krwi u pacjentów z niewydolnością serca, zwłaszcza u osób przyjmujących glikozydy naparstnicy, ze względu na możliwość wystąpienia hiperkalcemii i zaburzeń rytmu serca. Zaleca się wyrównywanie kalcemii, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia, co może dodatkowo pogarszać problem. U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. Wymieniono następujące interakcje:	Nie zaproponowano

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	Niektóre antybiotyki, takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol, mogą nasilać wchłanianie wapnia. Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie suplementów witaminy D z diuretykami tiazydowymi u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia witaminą D. Należy unikać jednoczesnego podawania różnych analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii. Należy unikać suplementów wapnia. <u>Interakcje z jedzeniem i piciem</u> Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny. Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Przyjmowanie przez matkę dużych dawek kalcyfediolu może wywoływać hiperkalcemię u dzieci. Punkt 4.8 Działania niepożądane: wymieniono następujące działania: Najbardziej charakterystyczne działania niepożądane są konsekwencją hiperkalcemii, którą może wywoływać stosowanie kalcyfediolu. • Zaburzenia endokrynologiczne: Zapalenie trzustki jako jeden z późnych objawów hiperkalcemii. • Zaburzenia układu nerwowego: Hiperkalcemia może powodować osłabienie, zmęczenie, senność i ból głowy. • Zaburzenia serca: W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca. • Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Hiperkalcemia może powodować ból kości i mięśni oraz zwapnienie tkanek miękkich. • Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Objawami hiperkalcemii są nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (przejawiające się wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).	

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	Punkt 4.9 Przedawkowanie W tym punkcie stwierdza się, że wysokie dawki witaminy D przyjmowane przez dłuższy czas mogą prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii. Do późnych objawów hiperkalcemii należą: nieżyt nosa, świąd, spadek libido, nefrokalcynoza, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu i spadek masy ciała u dzieci, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz, hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki oraz zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychiatryczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicią mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca. W ciężkich przypadkach, gdy stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna i śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca. Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym leczeniem kalcyfediolem utrzymuje się przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Przedmiotowe i podmiotowe objawy hiperkalcemii są odwracalne, jednak może ona prowadzić do niewydolności nerek lub serca i zgonu. Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie U zwierząt, którym podawano duże ilości witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) stwierdzono działanie teratogenne. Dostępne dane dotyczące takich działań u ludzi są jednak ograniczone. Witamina D może powodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia rozwoju umysłowego u dzieci.	

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
Hiperwitaminoza D	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków hiperwitaminozy D w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hydroferol: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: W tym punkcie stwierdza się, że lek Hydroferol jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperwitaminozą D. Punkt 4.8 Działania niepożądane: W niniejszym punkcie stwierdza się, że choć kalcyfediol występuje normalnie w organizmie, z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D, zwłaszcza w połączeniu w wysokimi dawkami wapnia, wiążą się istotne działania niepożądane. Wywołujące hiperwitaminozę dawki analogów witaminy D mogą różnić się między sobą. Charakterystyczne objawy są spowodowane hiperkalcemią wywołaną przez hiperwitaminozę.	Nie zaproponowano
Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków opisanych interakcji między produktami leczniczymi w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hydroferol: 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. W tym punkcie stwierdza się, co następuje: -Glikozydy nasercowe: Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca. -Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.	Nie zaproponowano

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
Ważne potencjalne zagrożenia		
Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków narażenia w okresie ciąży w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. W tym punkcie stwierdza się, co następuje: Ciąża Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Nie należy stosować kalcyfediolu w okresie ciąży. Karmienie piersią Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Spożywanie 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.	Nie zaproponowano
Brakujące informacje: Brak		

Część VI: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla poszczególnych produktów

VI.1 Elementy uwzględniane w tabelach podsumowujących w europejskim publicznym raporcie oceny produktu EPAR

VI.1.1 Tabela podsumowująca kwestie dotyczące bezpieczeństwa

Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
Ważne zidentyfikowane zagrożenia	1. Hiperkalcemia 2. Hiperwitaminoza D 3. Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi
Ważne potencjalne zagrożenia	1. Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią
Brakujące informacje	Brak

VI.1.2 Tabela przedstawiająca trwające i planowane badania w ramach Planu rozwoju nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po dopuszczeniu produktu do obrotu

Brak.

VI.1.3 Podsumowanie planu dalszego rozwoju w zakresie skuteczności po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy.

VI.1.4 Tabela podsumowująca działania w celu minimalizacji ryzyka

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
Ważne zidentyfikowane zagrożenia		
Hiperkalcemia	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków hiperkalcemii w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.3 Przeciwwskazania:	Nie zaproponowano

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	W tym punkcie stwierdza się, że produkt leczniczy Hidroferol jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią (kalcemia > 10,5 mg/dl). Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: W tym punkcie stwierdza się, że należy monitorować stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu, wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle jest czynnikiem wywołującym hiperkalcemię. Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia i fosforu w osoczu i zapobieganie hiperkalcemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Należy monitorować stężenie wapnia we krwi u pacjentów z niewydolnością serca, zwłaszcza u osób przyjmujących glikozydy naparstnicy, ze względu na możliwość wystąpienia hiperkalcemii i zaburzeń rytmu serca. Zaleca się wyrównywanie kalcemii, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia, co może dodatkowo pogarszać problem. U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. Wymieniono następujące interakcje: Niektóre antybiotyki, takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol, mogą nasilać wchłanianie wapnia. Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie suplementów witaminy D z diuretykami tiazydowymi u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia witaminą D. Należy unikać jednoczesnego podawania różnych analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.	

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	Należy unikać suplementów wapnia. <u>Interakcje z jedzeniem i piciem</u> Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny. Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Przyjmowanie przez matkę dużych dawek kalcyfediolu może wywoływać hiperkalcemię u dzieci. Punkt 4.8 Działania niepożądane: wymieniono następujące działania: Najbardziej charakterystyczne działania niepożądane są konsekwencją hiperkalcemii, którą może wywoływać stosowanie kalcyfediolu. • Zaburzenia endokrynologiczne: Zapalenie trzustki jako jeden z późnych objawów hiperkalcemii. • Zaburzenia układu nerwowego: Hiperkalcemia może powodować osłabienie, zmęczenie, senność i ból głowy. • Zaburzenia serca: W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca. • Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, hiperkalcemia. • Zaburzenia żołądka i jelit: Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt. • Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększone stężenie wapnia może prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz (SGOT i SGPT). • Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Hiperkalcemia może powodować ból kości i mięśni oraz zwapnienie tkanek miękkich. • Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Objawami hiperkalcemii są nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (przejawiające się wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).	

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	Punkt 4.9 Przedawkowanie W tym punkcie stwierdza się, że wysokie dawki witaminy D przyjmowane przez dłuższy czas mogą prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii. Do późnych objawów hiperkalcemii należą: nieżyt nosa, świąd, spadek libido, nefrokalcynoza, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu i spadek masy ciała u dzieci, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz, hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki oraz zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychiatryczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicią mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca. W ciężkich przypadkach, gdy stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna i śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca. Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym leczeniem kalcyfediolem utrzymuje się przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Przedmiotowe i podmiotowe objawy hiperkalcemii są odwracalne, jednak może ona prowadzić do niewydolności nerek lub serca i zgonu. Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie U zwierząt, którym podawano duże ilości witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) stwierdzono działanie teratogenne. Dostępne dane dotyczące takich działań u ludzi są jednak ograniczone. Witamina D może powodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia rozwoju umysłowego u dzieci.	
Hiperwitaminoza D	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków hiperwitaminozy D w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP.	Nie zaproponowano

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: W tym punkcie stwierdza się, że lek Hidroferol jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperwitaminozą D. Punkt 4.8 Działania niepożądane: W niniejszym punkcie stwierdza się, że choć kalcyfediol występuje normalnie w organizmie, z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D, zwłaszcza w połączeniu w wysokimi dawkami wapnia, wiążą się istotne działania niepożądane. Wywołujące hiperwitaminozę dawki analogów witaminy D mogą różnić się między sobą. Charakterystyczne objawy są spowodowane hiperkalcemią wywołaną przez hiperwitaminozę.	
Interakcje z diuretykami tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków nefrokalcynozy w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. W tym punkcie stwierdza się, co następuje: -Glikozydy nasercowe: Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca. -Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.	Nie zaproponowano
Ważne potencjalne zagrożenia		
Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	Rutynowe czynności prowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ocena spontanicznie zgłaszanych przypadków narażenia w okresie ciąży w raportach PSUR i aktualizacjach planu RMP. Informacje o bezpieczeństwie w ChPL dla leku Hidroferol:	Nie zaproponowano

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka	Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
	Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. W tym punkcie stwierdza się, co następuje: Ciąża Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Nie należy stosować kalcyfediolu w okresie ciąży. Karmienie piersią Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Spożywanie 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.	
Brakujące informacje: brak		

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Calcifediol Faes przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Witamina D jest związkiem o dużym znaczeniu dla dobrego stanu zdrowia, wzrostu oraz mocnych kości. Przypadki niedoboru tej witaminy są bardzo częste. Witamina D jest w większości wytwarzana w skórze pod wpływem światła słonecznego. Większość produktów spożywczych zawiera naturalnie bardzo małe ilości witaminy D. Łagodny niedobór witaminy D może nie wywoływać objawów, ale może również powodować zmęczenie oraz uogólnione bóle. Cięższy niedobór może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych, takich jak krzywica (u dzieci) czy osłabienie kości (u dorosłych). Niektóre osoby są narażone na niedobór witaminy D bardziej niż inne. W takich przypadkach zaleca się rutynowe przyjmowanie suplementów witaminy D. Do osób szczególnie narażonych na niedobór witaminy D należą kobiety w ciąży i karmiące piersią, niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, osoby w wieku 65 lat i starsze oraz osoby, które nie przebywają dużo na słońcu. Rutynową suplementację zaleca się również niektórym osobom o ciemniejszej karnacji oraz osobom cierpiącym na niektóre choroby przewodu pokarmowego, wątroby lub nerek.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Lek Calcifediol Faes zawiera substancję czynną kalcyfediol będącą analogiem witaminy D i stosowaną w leczeniu niedoboru witaminy D. Niedobór witaminy D prowadzi do osłabienia mineralizacji kości oraz uszkodzeń kostnych, co jest związane z rozwojem krzywicy u dzieci i osłabieniem kości u dorosłych. Niedobór witaminy D stał się ogólnowsiatowym problemem u osób w podeszłym wieku, a jednocześnie nadal pozostaje on zjawiskiem częstym u dzieci i dorosłych.

Witamina D pomaga zapewniać wchłanianie i zatrzymywanie w organizmie wapnia i fosforu. Oba te pierwiastki mają kluczowe znaczenie w tworzeniu tkanki kostnej. Badania laboratoryjne wykazały, że witamina D może hamować wzrost komórek nowotworowych i odgrywa kluczową rolę w zwalczaniu zakażeń. Wiele narządów i tkanek w organizmie wyposażonych jest w receptory witaminy D. Naukowcy wciąż usiłują wyjaśnić inne potencjalne funkcje tej witaminy.

Lek Calcifediol Faes poprawia równowagę wapniową, zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach, a tym samym przyczynia się do zdrowych kości i zmniejsza częstość złamań. Wykazano, że lek Calcifediol Faes leczy niedobór witaminy D oraz mu zapobiega.

Według danych z przeprowadzonych badań (FEDIOL-00113/BE, model symulacyjny) profile bezpieczeństwa i tolerancji obu ocenianych postaci leku, tj. kapsułek miękkich i ampułek, są podobne, co oznacza, że lek w postaci kapsułek miękkich jest bezpieczny i dobrze tolerowany.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Znane informacje	Możliwość zapobiegania
Hiperkalcemia	Przyjęcie nadmiernej ilości witaminy D może powodować hiperkalcemię.	Monitorowanie poziomu wapnia i unikanie podawania dawek podnoszących poziom wapnia w surowicy powyżej 10 mg/dl. Unikanie mogących nasilać działanie leku interakcji z innymi lekami.
Hiperwitaminoza D	Przyjęcie nadmiernej ilości witaminy D może powodować hiperwitaminozę D.	Unikanie równoczesnego podawania innych analogów witaminy D i/lub produktów spożywczych suplementowanych witaminą D Unikanie interakcji z innymi lekami mogącymi nasilać wchłanianie leku (np. z antybiotykami, takimi jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol).
Interakcje z diuretykami	Równoczesne podawanie	Powikłaniom mogącym wyniknąć

Zagrożenie	Znane informacje	Możliwość zapobiegania
tiazydowymi i glikozydami nasercowymi	kalcyfediolu i diuretyków tiazydowych może prowadzić do hiperkalcemii. Hiperkalcemia wywołana podawaniem kalcyfediolu może zwiększać toksyczność digoksyny.	z hiperkalcemii u pacjentów przyjmujących równocześnie glikozydy nasercowe lub diuretyki tiazydowe można zapobiegać dzięki wczesnemu rozpoznaniu hiperkalcemii i podjęciu odpowiedniego leczenia mającego na celu unormowanie stężeń wapnia we krwi.

Ważne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Znane informacje	Możliwość zapobiegania
Hiperkalcemia płodowa i noworodkowa w wyniku stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	Nadmierne spożycie witaminy D w okresie ciąży i karmienia piersią może powodować hiperkalcemię u płodu i/lub noworodka.	Unikanie podawania kalcyfediolu kobietom w ciąży i karmiących piersią.

Brakujące informacje

Brak

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla wszystkich leków opracowuje się charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) dostarczającą lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat sposobu stosowania leku, związanych z nim zagrożeń oraz zalecanych sposobów minimalizowania tych zagrożeń. Skrócona wersja tych zaleceń, przedstawiona językiem zrozumiałym dla niespecjalistów, znajduje się w ulotce dla pacjenta. Działania opisywane w powyższych dokumentach noszą nazwę rutynowych działań w celu minimalizacji ryzyka.

W przypadku tego leku nie stosuje się dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka. Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien stanowić wystarczającą formę monitorowania zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.

Część VII: Załączniki

Spis treści

Część VII: Załączniki	71
Załącznik 1 – Interfejs EudraVigilance	72
Załącznik 2 – ChPL i ulotka dla pacjenta	73
Załącznik 3 – Ogólnoświatowy status dopuszczenia do obrotu w poszczególnych krajach (w tym EOG).....	150
A3.1 Status licencji w EOG	150
A3.2 Status licencji w pozostałych krajach świata	150
Załącznik 4 – Streszczenie programu trwających i zakończonych badań klinicznych.....	152
Załącznik 5 – Streszczenie programu trwających i zakończonych badań farmakoepidemiologicznych.....	153
Załącznik 6 – Protokoły proponowanych i trwających badań kategorii 1-3 z sekcji „Tabela podsumowująca dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” w części III planu RMP	154
Załącznik 7 – Formularze obserwacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych	155
Załącznik 8 – Protokoły proponowanych i trwających badań wymienionych w Części IV planu RMP.....	156
Załącznik 9 – Nowo udostępnione raporty z badań wymienionych w Częściach III i IV planu RMP.....	157
Załącznik 10 – Szczegółowe informacje nt. proponowanych dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka (jeśli dotyczy)	158
Załącznik 11 – Wzorcowe przykłady proponowanych dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka (jeśli dotyczy)	159
Załącznik 12 – Inne dane pomocnicze (w tym materiały referencyjne).....	160

Załącznik 1 – Interfejs EudraVigilance

Nie dotyczy.

Załącznik 2 – ChPL i ulotka dla pacjenta

SmPC: Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór

1. NAZWA LEKU

Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu (25 kropli) zawiera 0,1 mg (100 mikrogramów) kalcyfediolu (6 000 j.m. witaminy D).

1 kropla zawiera 4 mikrogramy kalcyfediolu (240 j.m.).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Bezbarwna lub lekko żółta, przejrzysta ciecz, lepka i wolna od widocznych zanieczyszczeń.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- niedobór witaminy D,
- osteomalacja wtórna wobec chorób wątroby,
- choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami doustnymi lub lekami przeciwpadaczkowymi,
- osteodystrofia nerkowa lub hipokalcemia w niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież:

- niedobór witaminy D,
- krzywica,
- krzywice witamino-D-odporne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zawartość witaminy D w diecie i wystawienie na działanie promieni słonecznych jest zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę, obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D, takiego jak kalcyfediol.

Dawka zostanie ustalona w zależności od rodzaju pacjenta i wskazań do stosowania. W wyniku podanej dawki stężenie wapnia w surowicy powinno wynosić od 9 do 10 mg/dl.

Oznaczanie stężenia 25(OH)D w osoczu uważa się za najlepszy sposób diagnozowania niedoboru witaminy D. Można przyjąć, że niedobór witaminy D występuje, jeśli stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi <20 ng/ml. Natomiast obniżone stężenie witaminy D występuje w przypadku stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy w przedziale od 20 do 24 ng/ml.

U osób zdrowych stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy zazwyczaj wynosi od 25 do 40 ng/ml. Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w tym zakresie należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę. W razie potrzeby, można także podawać dawkę podtrzymującą.

Dawkowanie

Zalecane dawki:

Dorośli

*Niedobór witaminy D: od 1 do 3 kropli Hidroferolu krople doustne dziennie (od 4 mikrogramów kalcyfediolu równowartości 240 j.m. witaminy D do 12 mikrogramów równowartości 720 j.m.).

*Osteomalacja wywołana przewlekłymi chorobami wątroby: od 5 do 12 kropel dziennie (od 20 do 50 mikrogramów kalcyfediolu).

*Choroby kości spowodowane leczeniem lekami przeciwpadaczkowymi lub kortykosteroidami: od 2 do 6 lub do 10 kropli Hidroferolu krople doustne dziennie (od 8 do 40 mikrogramów kalcyfediolu).

*Osteodystrofia nerkowa: zwyczajowa dawka u osób dorosłych wynosi od 12 do 25 kropli Hidroferolu krople doustne dziennie (od 50 do 100 mikrogramów kalcyfediolu) lub od 25 do 50 kropli co drugi dzień (od 100 do 200 mikrogramów kalcyfediolu). W przypadku nieuzyskania zadowalającej odpowiedzi przy stosowaniu dawki początkowej, może być ona zwiększana w odstępach 4-tygodniowych.

Dostępne są inne leki zawierające większe dawki, które mogą być stosowane jako alternatywa w przypadku, kiedy wymagane są wysokie dawki kalcyfediolu lub gdy preferowane jest dawkowanie rozłożone w dłuższym czasie.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież

*Niedobór witaminy D: 1 kropla dziennie (4 mikrogramy równowartość 240 j.m.).

*Krzywica: od 1 do 2 kropli dziennie (od 240 do 480 j.m.), zwiększając dawkę w przypadku nieuzyskania odpowiedniej odpowiedzi.

*Krzywica witamino-D-odporna: dawki zwiększane stopniowo, w zależności od wyników i przy monitorowaniu stężenia wapnia w surowicy i moczu oraz stężenia fosforanów w surowicy, dochodząc do dawki 65 kropli dziennie lub co drugi dzień (260 mikrogramów), a nawet wyższych, gdyby było to konieczne.

Sposób podawania

Doustnie.

Przed użyciem wstrząsnąć.

Krople odmierzone kroplomierzem można umieścić w pustej szklance i rozpuścić w małej ilości wody, mleka lub soku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.
- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy $>10,5$ mg/dl), hiperkalciuria (zwiększone wydalanie wapnia z moczem).
- Kamica wapniowa.
- Hiperwitaminoza D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zapotrzebowanie na witaminę D u pacjenta. Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, dodatkowo do stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu, należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w dobowej zbiorce moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów oraz kiedy pacjent otrzymuje leczenie podtrzymujące, należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25 hydroksykalcyferolu i wapnia w surowicy.
- Niewydolność wątroby lub dróg żółciowych: W przypadku niewydolności wątroby wchłanianie kalcyfediolu może okazać się niemożliwe ze względu na brak produkcji soli kwasów żółciowych.
- Upośledzenie czynności nerek: Stosować z zachowaniem ostrożności. Stosowanie tego leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w osoczu oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do

kalcytriolu odbywa się w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może nastąpić bardzo istotne zmniejszenie działania farmakologicznego.

- Niewydolność serca: Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy stale monitorować stężenie wapnia w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicowe, ponieważ może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca. Na początku leczenia zaleca się oznaczanie stężenia dwa razy w tygodniu.
- Niedoczynność przytarczyc: 1 alfa hydroksylaza jest aktywowana przez hormon przytarczycowy. W związku z tym, niedoczynność przytarczyc może spowodować zmniejszenie aktywności kalcyfediolu.
- Kamienie nerkowe: Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być sporadyczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii.
- Niektóre choroby zmniejszają zdolność jelit do wchłaniania witaminy D, jak w przypadku zespołu złego wchłaniania lub choroby Crohna.
- Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniakową: Stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ schorzenia te mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości na działanie witaminy D, jak również do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Pacjentów należy poinformować, że lek zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych:

Oznaczanie stężenia cholesterolu: kalcyfediol może wpływać na badanie metodą Zlatkisa i Zaka, prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do produkcji cholekalcyferolu z jej prekursora czyli 7-dehydrocholesterolu, mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych, zmiany w czynności nerek lub zaburzenia trawienia, które zmniejszają wchłanianie witaminy D.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Fenytoina, fenobarbital, prymidon i inne induktory enzymów: Induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, powodując jego metabolizm w wątrobie.

- Glikozydy nasercowe: Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca.
- Leki, które zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu, takie jak cholestyramina, kolestypol lub orlistat mogą powodować zmniejszenie jego działania. Zaleca się dawkowanie tych leków i suplementów witaminy D w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- Parafina i oleje mineralne: Ze względu na rozpuszczalność kalcyfediolu w tłuszczach, produkt może rozpuścić się w parafinie, co może spowodować zmniejszenie wchłaniania jelitowego. Zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub co najmniej dawkowanie w odstępach czasu.
- Diuretyki tiazydowe: Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
- Niektóre antybiotyki, takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol mogą nasilać wchłanianie wapnia.
- Środki wiążące fosforany takie jak sole magnezu: Ponieważ witamina D wpływa na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, może wystąpić hipermagnezemia. Dawkę środków wiążących fosforany należy dostosować w oparciu o stężenie fosforanów w surowicy.
- Werapamil: Niektóre badania wykazują potencjalne hamowanie działania przeciwdławicowego ze względu na antagonistyczny charakter ich działań.
- Witamina D: Należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.
- Suplementy wapnia: Należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń.
- Kortykosteroidy: Neutralizują działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności, należy unikać stosowania produktu Hidroferol krople doustne w okresie ciąży, chyba że uzna się za to za konieczne, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego.

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

Hidroferol krople doustne nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hidroferol nie wpływa lub wpływa w sposób nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), ale czasem są umiarkowanie istotne.

Ponieważ kalcyfediol zazwyczaj jest obecny w organizmie, jedyne istotne działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza gdy ma to miejsce podczas stosowania dużych dawek wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia:

Zaburzenia endokrynologiczne:

Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii.

Zaburzenia układu nerwowego:

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność i ból głowy.

Zaburzenia oka:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt.

Zaburzenia serca:

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Objawy hiperkalcemii są następujące: nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

W przypadku zaobserwowania pojawienia się działań niepożądanych należy powiadomić systemy monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii i, w razie konieczności, przerwać leczenie.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Stosowanie witaminy D w dużych dawkach lub przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkalciurię, hiperfosfatemię i niewydolność nerek. Jako wczesne objaw przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyt nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynoza, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychiatryczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicą mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca.

W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca.

Przyjmuje się, że stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania kalcyfediolu:

1. Odstawienie podawania witaminy D i dowolnego suplementu wapnia.
2. Stosowanie się do diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać glikokortykosteroidy i wymusić diurezę stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid.
3. Jeśli spożycie leku miało miejsce w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle odwracalne. Jednak wapnienie przerzutowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i analogi. Kalcyfediol. Kod ATC: A11CC06

Mechanizm działania

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: D2 (ergokalcyferol) i D3 (cholekalcyferol). Witamina D3 jest syntetyzowana w skórze pod wpływem wystawienia na światło słoneczne (promieniowanie ultrafioletowe) i jest uzyskiwana z pokarmu. Witamina D3 musi przejść dwuetapowy proces metaboliczny, aby stać się aktywna. Pierwszy etap odbywa się we frakcji mikrosomalnej w wątrobie, gdzie witamina D poddawana jest hydroksylacji w pozycji 25 (25 hydroksycholekalcyferol lub kalcyfediol). Drugi etap odbywa się w nerkach, gdzie powstaje 1,25 dihydroksycholekalcyferol lub kalcytriol w wyniku aktywności enzymu 1 hydroksylazy 25 hydroksycholekalcyferolu. Przekształcenie do 1,25 hydroksycholekalcyferolu jest regulowane przez jego stężenie, przez stężenie hormonu przytarczyc (PTH) i stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Istnieją również inne metabolity o nieznannej funkcji. 1,25 dihydroksycholekalcyferol jest transportowany z nerek do tkanek docelowych (jelita, kości i ewentualnie do nerek i przytarczyc) wiążąc się z określonymi białkami osocza.

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach i polepsza prawidłowe kształtowanie się oraz mineralizację kości i działa na trzech poziomach:

Jelita: nasila wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim.

Kości: kalcytriol nasila kształtowanie się kości, zwiększając stężenie wapnia i fosforanów oraz pobudzając działanie osteoblastów.

Nerki: kalcytriol nasila reabsorpcję kanalikową wapnia.

Przytarczycy: witamina D hamuje wydzielanie hormonu przytarczyc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Kalcyfediol lub 25 hydroksycholekalcyferol, jako analog witaminy D, jest dobrze wchłaniany w jelitach, jeśli wchłanianie tłuszczu jest prawidłowe, za pośrednictwem chylomikronów, głównie w środkowej części jelita cienkiego. Około 80% jest wchłaniane za pośrednictwem tego procesu.

Dystrybucja: Kalcyfediol to główna krążąca we krwi postać witaminy D. Stężenie 25(OH)D w surowicy odzwierciedla zaopatrzenie organizmu w witaminę D. U zdrowych osób zwykle jest to od 25 do 40 ng/ml (60 do 100 nmol/l). Po doustnym podaniu kalcyfediolu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 18 do 21 dni, a magazynowanie w tkance tłuszczowej jest mniej istotne niż w przypadku witaminy D, ze względu na jego mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas.

Eliminacja: Kalcyfediol jest głównie wydalany z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potwierdzono, że duże dawki witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) są teratogenne u zwierząt, ale przeprowadzono niewiele badań z udziałem ludzi. Witamina D może spowodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia w rozwoju u dzieci i noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trikaprynian glicerolu

Octan-alfa-tokoferolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Brązowa szklana butelka z kroplomierzem w korku, zawierająca 10 lub 20 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i innych działań

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Niewykorzystane resztki leku oraz materiałów, które miały z nim styczność, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FAES FARMA S.A.

Máximo Aguirre, 14

48940 Leioa (Vizcaya)

8. NUMER/NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

55.315

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1/07/1981

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/01/2011.

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

Marzec/2013

Ulotka dołączona do opakowania: Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
 - W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
 - Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Hidroferol krople doustne i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol krople doustne
3. Jak przyjmować lek Hidroferol krople doustne
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Hidroferol krople doustne
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Hidroferol krople doustne i w jakim celu się go stosuje

Lek zawiera witaminę D, która jest stosowana do leczenia niedoboru witaminy D i powiązanych z tym problemów, takich jak hipokalcemia (niedobór wapnia we krwi). Witamina D przyczynia się między innymi do zwiększenia wchłaniania wapnia w organizmie.

Hidroferol krople doustne jest stosowany:

U dorosłych:

- Niedobór witaminy D.
- Osteomalacja (choroba kości) wywołana przewlekłymi chorobami wątroby.
- Choroby kości spowodowane leczeniem lekami przeciwpadaczkowymi (na padaczkę) lub kortykosteroidami (środki przeciwzapalne stosowane w różnych schorzeniach).
- Osteodystrofia (choroba kości) lub brak wapnia u pacjentów z niewydolnością nerek.

U dzieci i młodzieży:

- Niedobór witaminy D.
- Krzywica (choroba kości) spowodowana niedoborem witaminy D.
- Krzywice witamino-D-oporne (choroba kości wywołana niedoborem wytwarzania pochodnych witaminy D w organizmie człowieka, najprawdopodobniej od urodzenia).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol krople doustne

Kiedy nie przyjmować leku Hidroferol krople doustne

- Jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma hiperkalcemię (stężenie wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dl) lub hiperkalciurię (duże stężenie wapnia w moczu).
- Jeśli pacjent cierpi na kamicę wapniową.
- Jeśli u pacjenta zdiagnozowano hiperwitaminozę D (nadmierna ilość witaminy D w organizmie).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Hidroferol krople skonsultuj się z lekarzem.
- Nie należy przekraczać zalecanej dziennej dawki suplementów witaminy D, takich jak ten lek, ponieważ może to prowadzić do zatrucia. (patrz punkt 3 paragraf *Przyjęcie dawki większej niż zalecana*).
- Podczas przyjmowania leku lub przed rozpoczęciem jego przyjmowania, lekarz może zlecić badania krwi lub moczu, aby sprawdzić stężenie wapnia, fosforu oraz inne parametry.
- U niektórych pacjentów z chorobą wątroby może wystąpić osłabione działanie tego leku.
- Pacjenci z chorobą nerek wymagają specjalnej opieki i muszą być monitorowani przez lekarza, przeprowadzając regularne badania laboratoryjne.
- Pacjenci z chorobą serca wymagają specjalnej opieki i muszą być często monitorowani przez lekarza, sprawdzając stężenie wapnia we krwi, zwłaszcza osoby przyjmujące glikozydy nasercowe (patrz w tym punkcie paragraf *Przyjmowanie leku Hidroferol krople doustne a inne leki*).
- Jeśli pacjent ma niedoczynność przytarczyc (zmniejszone działanie hormonu przytarczyc), lek może być mniej aktywny.

- Jeśli u pacjenta występuje skłonność do tworzenia się kamieni nerkowych zawierających wapń, lekarz powinien monitorować stężenie wapnia we krwi.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu konieczne może być zmniejszenie dawki tego leku.
- Niektóre choroby jelit mogą zmniejszać zdolność wchłaniania witaminy D (np. choroby charakteryzujące się częstym występowaniem biegunki).
- Pacjenci z sarkoidozą (choroba przejawiająca się powstawaniem guzków, zwykle na skórze), gruźlicą lub inną chorobą przejawiającą się powstawaniem guzków powinni zachować szczególną ostrożność przyjmując ten lek, ponieważ są bardziej narażeni na działania niepożądane podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby kontrolować stężenie wapnia we krwi i moczu.
- Lekarz musi poinformować pacjenta i jego rodzinę i(lub) opiekunów o znaczeniu przyjmowania przepisanej przez lekarza dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: W przypadku przeprowadzania badań diagnostycznych (w tym badania krwi, moczu, skóry z użyciem alergenów itp.) pacjent powinien poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku, ponieważ może wpływać na wyniki tych badań. Na przykład, w przypadku badania cholesterolu.

Dzieci i młodzież

W przypadku wskazania stosowania leku, lekarz przepisze podawaną dawkę (patrz punkt 3 paragraf *Stosowanie u dzieci i młodzieży*).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D, między innymi ze względu na zmniejszoną zdolność skóry do przekształcania witaminy D w jej aktywne postacie lub mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych. Pacjenci powinni przyjmować lek pod nadzorem lekarza.

Przyjmowanie leku Hidroferol krople doustne a inne leki

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach,

które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Hidroferol krople. Z drugiej strony kalcyfediol, jego składnik czynny, może wpływać na skuteczność innych, jednocześnie przyjmowanych leków. W związku z powyższym może wchodzić w interakcje z poniższymi lekami:

- Leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak fenytoina, fenobarbital i prymidon) oraz inne leki indukujące enzymy (wpływają na zmniejszenie działania leku Hidroferol).
- Leki na serce i(lub) nadciśnienie i glikozydy nasercowe, diuretyki tiazydowe lub werapamil.
- Cholestyramina, kolestypol (na cholesterol) lub orlistat (na otyłość): stosowanie tych leków i przyjmowanie Hidroferolu krople powinno odbywać się w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- Oleje mineralne lub parafina (środki przeczyszczające): zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub przyjmowanie obu leków w pewnym odstępie czasu.
- Niektóre antybiotyki (takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol).
- Sole magnezu.
- Inne produkty z witaminą D.
- Suplementy wapnia.
- Kortykosteroidy (leki przeciwzapalne).

Przyjmowanie Hidroferolu z jedzeniem i piciem

Niektóre są wzbogacone w witaminę D. Należy to brać pod uwagę, ponieważ ich działanie zostanie dodane do działania tego leku i w związku z tym może okazać się nadmierne.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę, przed zastosowaniem tego leku powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować leku Hidroferol krople w okresie ciąży.

Nie przyjmować leku Hidroferol krople w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek Hidroferol krople doustne

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami

lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować większej ilości leku ani częściej niż przepisał to lekarz. W przeciwnym wypadku zwiększa się ryzyko przedawkowania.

Dawki różnią się w zależności od pacjenta i wskazań. Lekarz powinien regularnie monitorować stężenie wapnia i witaminy D.

W zależności od wskazania, dawka zwykle zostanie zmniejszona po złagodzeniu objawów.

Zalecane dawki:

Dorośli

- Niedobór witaminy D: od 1 do 3 kropli leku Hidroferol krople dziennie.

- Osteomalacja (choroba kości) wywołana przewlekłymi chorobami wątroby: od 5 do 12 kropli dziennie.

- Choroby kości spowodowane leczeniem lekami przeciwpadaczkowymi

(na padaczkę) lub kortykosteroidami: od 2 do 6 kropli lub maksymalnie 10 kropli dziennie.

- Osteodystrofia nerkowa (choroba kości) lub brak wapnia u pacjentów z chorobą nerek: od 12 do 25 kropli dziennie lub od 25 do 50 kropli co drugi dzień. W przypadku nieuzyskania zadowalającej odpowiedzi, lekarz może zwiększać dawki w odstępach 4-tygodniowych.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Niedobór witaminy D: 1 kropla dziennie.

- Krzywica (zaburzenie kości) spowodowane niedoborem witaminy D: od 1 do 2 kropli dziennie.

- Krzywice witamino-D-odporne: dawki zwiększane stopniowo, w zależności od wyników, kontrolowanych badaniami laboratoryjnymi, dochodząc do dawki 65 kropli dziennie lub co drugi dzień, a nawet wyższych, jeżeli lekarz uzna to za konieczne.

Doustnie.

Przed użyciem wstrząsnąć.

Krople, odmierzone kroplomierzem, można umieścić w pustej szklance i rozpuścić w małej ilości wody, mleka lub soku.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Hidroferol krople jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie dawki leku Hidroferol krople większej niż zalecana

Przyjęcie większej dawki leku Hidroferol krople niż przepisana przez lekarza (przedawkowanie) i(lub) przyjmowanie leku przez długi czas może spowodować duże stężenie wapnia we krwi i moczu oraz pojawienie się fosforanów we krwi, co może prowadzić do niewydolności nerek. Niektóre objawy toksyczności mogą pojawić się wcześniej, a inne wystąpią na późniejszym etapie. Do początkowych objawów

należą: osłabienie, zmęczenie, ból głowy, utrata apetytu, suchość w jamie ustnej, zaburzenia trawienia

takie jak wymioty, skurcze jamy brzusznej, zaparcie lub biegunka, zwiększone pragnienie, zwiększona

częstość oddawania moczu, ból mięśni. Niektóre z objawów, które wstępują

później to: świąd, utrata masy ciała, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia

nerek, nietolerancja na światło słoneczne, zapalenie spojówek, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększona aktywność transaminaz,

zapalenie trzustki, zwapnienie (osady soli wapnia) naczyń krwionośnych i innych

tkanek, takich jak ścięgna i mięśnie, podwyższone ciśnienie krwi, zaburzenia

psychiczne, nieregularne bicie serca.

Objawy przedawkowania zwykle stają się mniej nasilone lub ustępują po przerwaniu leczenia, ale

w przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić niewydolność nerek lub serca.

W przypadku przedawkowania lub przypadkowego połknięcia należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą lub udać się do ośrodka zdrowia albo zadzwonić pod numer informacji toksykologicznej, telefon 91 562 04 20, podając nazwę leku i spożytą dawkę (lub zabrać lek ze sobą).

Pominięcie przyjęcia leku Hidroferol krople doustne

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, a następnie wrócić do regularnego schematu dawkowania.

Jednak, jeśli zbliża się godzina przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki pominiętej i wrócić do regularnego

schematu dawkowania.

Przerwanie przyjmowania leku Hidroferol krople doustne

Należy zastosować się do zaleceń lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Hidroferol krople doustne może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zwykle występują niezbyt często (mogą wystąpić u od 1 do 10 na 1000 osób) przy stosowaniu zalecanych dawek. Jednak działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku nadmiernego lub dłuższego leczenia niż przepisane przez lekarza, co może spowodować hiperkalcemię (podwyższone stężenie wapnia we krwi).

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej, utrata apetytu.
- Zaburzenia rytmu serca.
- Ból kości i mięśni, uczucie zmęczenia, bóle głowy i senność.
- W rzadkich przypadkach (może wystąpić u 1 na 1 000 osób) przy stosowaniu bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt (nadwrażliwość oczu na światło).
- Do innych działań niepożądanych należą: zapalenie trzustki, pojawienie się zwapnień (osady wapnia) w tkankach miękkich, zmiany w nerkach.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy skonsultować się z lekarzem.

5. Przechowywanie leku Hidroferol krople doustne

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

Przechowywać lek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Hidroferol krople po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po:

CAD. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy oddać opakowania i niepotrzebne leki w wyznaczonych punktach aptecznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z farmaceutą, aby dowiedzieć się jak pozbyć się niepotrzebnych leków i opakowań. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór

- Substancją czynną leku jest kalcyfediol.
- 1 ml roztworu (25 kropli) zawiera 0,1 mg (100 mikrogramów) kalcyfediolu (6 000 j.m. witaminy D).
- 1 kropla zawiera 4 mikrogramy kalcyfediolu (240 j.m.).
- Pozostałe składniki to: trikaprynian glicerolu i octan-alfa-tokoferolu.

Jak wygląda produkt i co zawiera opakowanie

Hidroferol krople mają postać kropli doustnych, roztworu. Jest to przejrzysta ciecz bezbarwna lub lekko żółta, lepka i wolna od widocznych zanieczyszczeń.

Opakowanie leku stanowi brązowa szklana butelka z kroplomierzem w korku.

Zawartość: 10 lub 20 ml roztworu podawanego doustnie.

- Inne postaci leku Hidroferol:

Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny.

Hidroferol choque 3 mg roztwór doustny.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i wytwórca

FAES FARMA S.A.

Máximo Aguirre, 14

48940-Leioa (Vizcaya)

Hiszpania

Data ostatniej aktualizacji ulotki: Marzec 2013

Szczegółowe i uaktualnione informacje o tym leku są dostępne na stronie WWW

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Hiszpańskiej Agencji Leków i Produktów Sanitarnych]

<http://www.aemps.gob.es/>

SmPC: Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny

1. NAZWA LEKU

Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulka zawiera 0,266 mg (266 mikrogramów) Kalcyfediolu (15 960 j.m. witaminy D).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Lekko żółta, przejrzysta ciecz, lepka i wolna od widocznych zanieczyszczeń.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych:

Niedobór witaminy D, w przypadkach kiedy wymagane jest podanie wysokich dawek na początku leczenia lub kiedy preferowane jest dawkowanie rozłożone w dłuższym okresie czasu, jak ma to miejsce w poniższych przypadkach: osteodystrofia nerkowa i choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zawartość witaminy D w diecie i wystawienie na działanie promieni słonecznych jest zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę, obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D, takiego jak kalcyfediol.

Dawka zostanie ustalona w zależności od rodzaju pacjenta i wskazań do stosowania. W wyniku podanej dawki stężenie wapnia w surowicy powinno wynosić od 9 do 10 mg/dl.

Oznaczanie stężenia 25(OH)D w osoczu uważa się za najlepszy sposób diagnozowania niedoboru witaminy D. Można przyjąć, że niedobór witaminy D występuje, jeśli stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi <20 ng/ml. Natomiast obniżone stężenie witaminy D występuje w przypadku stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy w przedziale od 20 do 24 ng/ml.

U osób zdrowych stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy zazwyczaj wynosi od 25 do 40 ng/ml. Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w tym zakresie należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę. W razie potrzeby, można także podawać dawkę podtrzymującą.

Dawki zwykle muszą zostać zmniejszone po złagodzeniu objawów, ponieważ zapotrzebowanie na leki będące analogami witaminy D zazwyczaj maleje po wyleczeniu kości.

Osteodystrofia nerkowa: Zaleca się przyjmowanie jednej ampułki do picia (0,266 mg kalcyfediolu) co 5-6 dni.

- Choroby kości spowodowane leczeniem lekami kortykosteroidami: Zaleca się przyjmowanie jednej ampułki do picia zawierającej 0,266 mg kalcyfediolu na miesiąc.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży dostępny jest lek Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór, zawierający mniej skoncentrowaną dawkę.

Sposób podawania

Doustnie.

Przed użyciem wstrząsnąć.

Zawartość ampułki można spożyć bezpośrednio lub rozpuścić w wodzie, mleku lub soku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.
- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy >10,5 mg/dl), hiperkalciuria (zwiększone wydalenie wapnia z moczem).
 - Kamica wapniowa.
 - Hiperwitaminoza D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zapotrzebowanie na witaminę D u pacjenta. Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, dodatkowo do stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu, należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w dobowej zbiórce moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów oraz kiedy pacjent otrzymuje leczenie podtrzymujące, należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25 hydroksykalcyferolu i wapnia w surowicy.
- Niewydolność wątroby lub dróg żółciowych: W przypadku niewydolności wątroby wchłanianie kalcyfediolu może okazać się niemożliwe ze względu na brak produkcji soli kwasów żółciowych.
- Upośledzenie czynności nerek: Stosować z zachowaniem ostrożności. Stosowanie tego leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w osoczu oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do kalcytriolu odbywa się w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może nastąpić bardzo istotne zmniejszenie działania farmakologicznego.
- Niewydolność serca: Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy stale monitorować stężenie wapnia w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicowe, ponieważ może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca. Na początku leczenia zaleca się oznaczanie stężenia dwa razy w tygodniu.
- Niedoczynność przytarczyc: 1 alfa hydroksylaza jest aktywowana przez hormon przytarczycowy. W związku z tym, niedoczynność przytarczyc może spowodować zmniejszenie aktywności kalcyfediolu.
- Kamienie nerkowe: Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.

- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być sporadyczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii.
- Niektóre choroby zmniejszają zdolność jelit do wchłaniania witaminy D, jak w przypadku zespołu złego wchłaniania lub choroby Crohna.
- Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniakową: Stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ schorzenia te mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości na działanie witaminy D, jak również do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Pacjentów należy poinformować, że lek zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych:
Oznaczanie stężenia cholesterolu: Kalcyfediol może wpływać na badanie metodą Zlatkisa i Zaka, prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do produkcji cholekalcyferolu z jej prekursora czyli 7-dehydrocholesterolu, mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych, zmiany w czynności nerek lub zaburzenia trawienia, które zmniejszają wchłanianie witaminy D.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- **Fenytoina, fenobarbital, prymidon** i inne induktory enzymów: Induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, powodując jego metabolizm w wątrobie.
- **Glikozydy nasercowe**: Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca.
- Leki, które zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu, takie jak **cholestyramina, kolestypol lub orlistat** mogą powodować zmniejszenie jego działania. Zaleca się dawkowanie tych leków i suplementów witaminy D w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- **Parafina i oleje mineralne**: Ze względu na rozpuszczalność kalcyfediolu w tłuszczach, produkt może rozpuścić się w parafinie, co może spowodować zmniejszenie wchłaniania jelitowego. Zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub co najmniej dawkowanie w odstępach czasu.
- **Diuretyki tiazydowe**: Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
- Niektóre antybiotyki, takie jak **penicylina, neomycyna i chloramfenikol** mogą nasilać wchłanianie wapnia.
- **Środki wiążące fosforany takie jak sole magnezu**: Ponieważ witamina D wpływa na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, może wystąpić hipermagnezemia. Dawkę środków wiążących fosforany należy dostosować w oparciu o stężenie fosforanów w surowicy.
- **Werapamil**: Niektóre badania wykazują potencjalne hamowanie działania przeciwdławicowego ze względu na antagonistyczny charakter ich działań.
- **Witamina D**: Należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.
- **Suplementy wapnia**: Należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń.
- **Kortykosteroidy**: Neutralizują działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Hidroferol 0,266 roztwór doustny nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego.

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

Hidroferol roztwór doustny nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hidroferol nie wpływa lub wpływa w sposób nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), ale czasem są umiarkowanie istotne.

Najbardziej istotne działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D, tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza gdy ma to miejsce podczas stosowania dużych dawek wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia:

Zaburzenia endokrynologiczne:

Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia.

Zaburzenia układu nerwowego:

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy i drażliwość.

Zaburzenia oka:

W rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), przy przyjmowaniu bardzo wysokich dawek, może wystąpić światłowstręt i zapalenie spojówek ze zwapnieniem rogówki.

Zaburzenia serca:

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Przy wysokim stężeniu wapnia w surowicy może wystąpić zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Objawy hiperkalcemii są następujące: nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Późne objawy hiperkalcemii są następujące: nieżyty nosa, swędzenie, hipotermia, spadek libido.

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Ważne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych leku po jego dopuszczeniu. Pozwala to na stałe monitorowanie zależności między korzyściami i ryzykiem stosowania leku. Zachęca się pracowników służby zdrowia do zgłaszania podejrzanych działań niepożądanych za pośrednictwem Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Hiszpański System Monitorowania Farmakologicznego Leków Stosowanych u Ludzi]: www.notificaRAM.es.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Stosowanie witaminy D w dużych dawkach lub przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkalciurię, hiperfosfatemie i niewydolność nerek. Jako wczesne objawy przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyty nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynoza, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich.

U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychotyczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasica mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca.

W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca.

Przyjmuje się, że stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania kalcyfediolu:

1. Odstawienie leczenia (kalcyfediolem) i dowolnym suplementem wapnia.
2. Stosowanie się do diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać glikokortykosteroidy i wymusić diurezę stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid.
3. Jeśli spożycie leku miało miejsce w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle odwracalne. Jednak wapnienie przerzutowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i analogi. Kalcyfediol. Kod ATC: A11CC06

Mechanizm działania

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Witamina D₃ jest syntetyzowana w skórze pod wpływem wystawienia na światło słoneczne (promieniowanie ultrafioletowe) i jest uzyskiwana z pokarmu. Witamina D₃ musi przejść dwuetapowy proces metaboliczny, aby stać się aktywna. Pierwszy etap odbywa się we frakcji mikrosomalnej w wątrobie, gdzie witamina D poddawana jest hydroksylacji w pozycji 25 (25 hydroksycholekalcyferol lub kalcyfediol). Drugi etap odbywa się w nerkach, gdzie powstaje 1,25 dihydroksycholekalcyferol lub kalcytriol w wyniku aktywności enzymu 1 hydroksylazy 25 hydroksycholekalcyferolu. Przekształcenie do 1,25 hydroksycholekalcyferolu jest regulowane przez jego stężenie, przez stężenie hormonu przytarczyc (PTH) i stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Istnieją również inne metabolity o nieznannej funkcji. 1,25 dihydroksycholekalcyferol jest transportowany z nerek do tkanek docelowych (jelita, kości i ewentualnie do nerek i przytarczyc) wiążąc się z określonymi białkami osocza.

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach i polepsza prawidłowe kształtowanie się oraz mineralizację kości i działa na trzech poziomach:

- Jelita: nasila wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim.
- Kości: kalcytriol nasila kształtowanie się kości, zwiększając stężenie wapnia i fosforanów oraz pobudzając działanie osteoblastów.
- Nerki: kalcytriol nasila reabsorpcję kanalikową wapnia.

Przytarczycy: witamina D hamuje wydzielanie hormonu przytarczyc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Kalcyfediol lub 25 hydroksycholekalcyferol, jako analog witaminy D, jest dobrze wchłaniany w jelitach, jeśli wchłanianie tłuszczu jest prawidłowe, za pośrednictwem chylomikronów, głównie w środkowej części jelita cienkiego. Około 80% jest wchłaniane za pośrednictwem tego procesu.

Dystrybucja: Kalcyfediol to główna krążąca we krwi postać witaminy D. Stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zaopatrzenie organizmu w witaminę D. U zdrowych osób zwykle jest to od 25 do 40 ng/ml (60 do 100 nmol/l). Po doustnym podaniu kalcyfediolu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 18 do 21 dni, a magazynowanie w tkance tłuszczowej jest mniej istotne niż w przypadku witaminy D, ze względu na jego mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas.

Eliminacja: Kalcyfediol jest głównie wydalany z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potwierdzono, że duże dawki witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) są teratogenne u zwierząt, ale przeprowadzono niewiele badań z udziałem ludzi. Witamina D może spowodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia w rozwoju u dzieci i noworodków.

DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trójglicerydy średniołańcuchowe.
Octan-alfa-tokoferolu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 10 ampulek z bursztynowego szkła o pojemności 1,5 ml. Ampułki są wyposażone w system otwierania OPC (One Point Cut) oraz nakładkę z polietylenu ułatwiającą ich otwieranie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i innych działań

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FAES FARMA S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa (Vizcaya)

8. NUMER/NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

53.683

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 01/10/1977

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/01/2011

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

Październik/2015.

Ulotka dołączona do opakowania: Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny

Ulotka dołączona do opakowania: informacje dla pacjenta

Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny Kalcyfediol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Hidroferol roztwór doustny i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol roztwór doustny
3. Jak przyjmować lek Hidroferol roztwór doustny
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Hidroferol roztwór doustny
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Hidroferol roztwór doustny i w jakim celu się go stosuje

Lek zawiera witaminę D, która jest stosowana do leczenia niedoboru witaminy D i powiązanych z tym problemów, kiedy wymagane jest podanie wysokich dawek na początku leczenia lub dawkowanie w dłuższych odstępach czasu. Witamina D przyczynia się między innymi do zwiększenia wchłaniania wapnia w organizmie.

Hidroferol roztwór doustny jest stosowany:

U dorosłych:

- Niedobór witaminy D, w przypadkach kiedy wymagane jest podanie wysokich dawek początkowych lub kiedy preferowane jest dawkowanie rozłożone w dłuższym okresie czasu, jak ma to miejsce w poniższych przypadkach:
- Osteodystrofia (choroba kości) lub brak wapnia u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami (środki przeciwzapalne stosowane w różnych schorzeniach).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol roztwór doustny

Kiedy nie stosować leku Hidroferol roztwór doustny:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na kalcyfediol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli pacjent ma hiperkalcemię (stężenie wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dl) lub hiperkalciurię (duże stężenie wapnia w moczu).
- Jeśli pacjent cierpi na kamice wapniową.
- Jeśli u pacjenta zdiagnozowano hiperwitaminozę D (nadmierna ilość witaminy D w organizmie).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Hidroferol roztwór doustny skonsultuj się z lekarzem.

- Nie należy przekraczać zalecanej dziennej dawki suplementów witaminy D, takich jak ten lek, ponieważ może to prowadzić do zatrucia (patrz punkt 3 paragraf *Przyjęcie dawki leku Hidroferol roztwór doustny większej niż zalecana*).
- Podczas przyjmowania leku lub przed rozpoczęciem jego przyjmowania, lekarz może zlecić badania krwi lub moczu, aby sprawdzić stężenie wapnia, fosforu oraz inne parametry.
- U niektórych pacjentów z chorobą wątroby działanie leku może być osłabione.
- Pacjenci z chorobą nerek wymagają specjalnej opieki i muszą być monitorowani przez lekarza, przeprowadzając regularne badania laboratoryjne.
- Pacjenci z chorobą serca wymagają specjalnej opieki i muszą być często monitorowani przez lekarza, sprawdzając stężenie wapnia we krwi, zwłaszcza osoby przyjmujące glikozydy nasercowe (patrz w tym punkcie, paragraf *Przyjmowanie leku Hidroferol roztwór doustny a inne leki*).
- Jeśli pacjent ma niedoczynność przytarczyc (zmniejszone działanie hormonu przytarczyc), lek może być mniej aktywny.
- Jeśli u pacjenta występuje skłonność do tworzenia się kamieni nerkowych zawierających wapń, lekarz powinien monitorować stężenie wapnia we krwi.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu konieczne może być zmniejszenie dawki tego leku.
- Niektóre choroby jelit mogą zmniejszać zdolność wchłaniania witaminy D (np. choroby charakteryzujące się częstym występowaniem biegunki).
- Pacjenci z sarkoidozą (choroba przejawiająca się powstawaniem guzków, zwykle na skórze), gruźlicą lub inną chorobą przejawiającą się powstawaniem guzków powinni zachować szczególną ostrożność przyjmując ten lek, ponieważ są bardziej narażeni na działania niepożądane podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby kontrolować stężenie wapnia we krwi i moczu.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów lekarz powinien poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: W przypadku przeprowadzania badań diagnostycznych (w tym badania krwi, moczu, skóry z użyciem alergenów itp.) pacjent powinien poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku, ponieważ może wpływać na wyniki tych badań. Na przykład w przypadku badania cholesterolu.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży dostępny jest na rynku lek *Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór*, zawierający mniej skoncentrowaną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do przekształcania witaminy D w jej aktywne postacie lub, między innymi, mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych. Pacjenci powinni przyjmować lek pod nadzorem lekarza.

Przyjmowanie leku Hidroferol roztwór doustny inne leki

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach stosowanych/przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które mógłby być zmuszony stosować/przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Hidroferol roztwór doustny. Z drugiej strony kalcyfediol, jego składnik czynny, może wpływać na skuteczność innych, jednocześnie przyjmowanych leków. W związku z powyższym może wchodzić w interakcje z poniższymi lekami:

- Leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak fenytoina, fenobarbital i prymidon) oraz inne leki indukujące enzymy (wpływają na zmniejszenie działania leku Hidroferol).
- Leki na serce i(lub) nadciśnienie jak glikozydy nasercowe, diuretyki tiazydowe lub werapamil.
- Cholestyramina, kolestypol (na cholesterol) lub orlistat (na otyłość): przyjmowanie tych leków i Hidroferolu powinno odbywać się w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- Oleje mineralne lub parafina (środki przeczyszczające): zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub przyjmowanie obu leków w pewnym odstępie czasu.
- Niektóre antybiotyki (takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol).
- Sole magnezu.
- Inne produkty z witaminą D.
- Suplementy wapnia.
- Kortykosteroidy (leki przeciwzapalne).

Przyjmowanie Hidroferolu z jedzeniem i piciem

Niektóre są wzbogacone w witaminę D. Należy to brać pod uwagę, ponieważ ich działanie zostanie dodane do działania Hidroferolu i w związku z tym może okazać się nadmierne.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę, przed zastosowaniem tego leku powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować leku Hidroferol roztwór doustny w okresie ciąży.

Nie przyjmować leku Hidroferol roztwór doustny w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek Hidroferol roztwór doustny

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować większej ilości leku ani częściej niż przepisał to lekarz. W przeciwnym wypadku zwiększa się ryzyko przedawkowania.

Dawki różnią się w zależności od pacjenta i wskazań. Lekarz powinien regularnie monitorować stężenie wapnia i witaminy D.

W zależności od wskazania, dawka zwykle zostanie zmniejszona po złagodzeniu objawów.

Zalecane dawki:

Dorośli

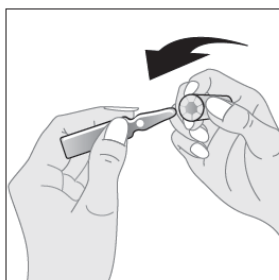
- - Osteodystrofia nerkowa (choroba kości) lub brak wapnia u pacjentów z chorobą nerek: jedna ampułka do picia (0,266 mg kalcyfediolu) co 5-6 dni.
- Choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami: jedna ampułka do picia (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc.

Doustnie.

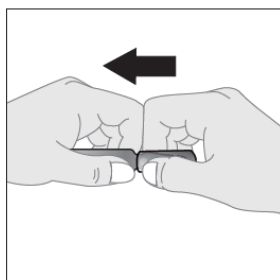
Zawartość ampułki można spożyć bezpośrednio lub rozpuścić w wodzie, mleku lub soku.

Instrukcja otwierania i stosowania ampułek:

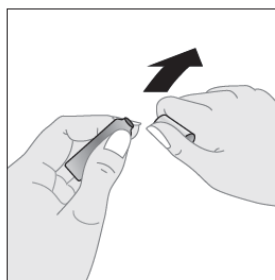
Przed użyciem ampułkę wstrząsnąć.



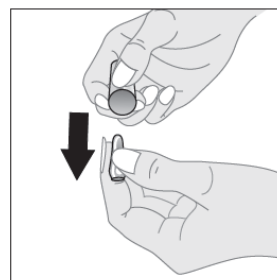
Włożyć górną część szklanej ampułki do nakładki ułatwiającej jej otwieranie. Przytrzymać ampułkę pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym z białą kropką skierowaną ku górze



Palec wskazujący drugiej ręki umieścić poniżej nakładki na górną część ampułki, a kciuk powyżej nakładki, jak na rysunku, aby palce wskazujące obu rąk stykały się ze sobą poniżej ampułki



Nie ruszać ręką przytrzymującą ampułkę i nacisnąć górną jej część kciukiem ku dołowi, by otworzyć ampułkę jednym ruchem



Po otwarciu ampułki usunąć jej górną część z nakładki do ponownego użycia

W przypadku wrażenia, że działanie leku Hidroferol roztwór doustny jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie dawki leku Hidroferol roztwór doustny większej niż zalecana

Przyjęcie większej dawki leku Hidroferol roztwór doustny niż przepisana przez lekarza (przedawkowanie) i(lub) przyjmowanie leku przez długi czas może spowodować duże stężenie wapnia we krwi i moczu oraz pojawienie się fosforanów we krwi, co może prowadzić do niewydolności nerek. Niektóre objawy toksyczności mogą pojawić się wcześniej, a inne wystąpią na późniejszym etapie. Do początkowych objawów należą: osłabienie, zmęczenie, ból głowy,

utrata apetytu, suchość w jamie ustnej, zaburzenia trawienia takie jak wymioty, skurcze jamy brzusznej, zaparcie lub biegunka, zwiększone pragnienie, zwiększona częstość oddawania moczu, ból mięśni. Niektóre z objawów, które wstępują po pewnym czasie to: świąd, utrata masy ciała, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia nerek, nietolerancja na światło słoneczne, zapalenie spojówek, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększona aktywność transaminaz, zapalenie trzustki, zwapnienie (osady soli wapnia) naczyń krwionośnych i innych tkanek, takich jak ścięgna i mięśnie, podwyższone ciśnienie krwi, zaburzenia psychiczne, nieregularne bicie serca.

Objawy przedawkowania zwykle stają się mniej nasilone lub ustępują po przerwaniu leczenia, ale w przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić niewydolność nerek lub serca.

W przypadku przedawkowania lub przypadkowego połknięcia, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą lub udać się do ośrodka zdrowia albo zadzwonić pod numer informacji toksykologicznej, telefon 91 562 04 20, podając nazwę leku i spożytą dawkę (lub zabrać lek ze sobą).

Pominięcie przyjęcia leku Hidroferol roztwór doustny

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, a następnie wrócić do regularnego schematu dawkowania. Jednak, jeśli zbliża się godzina przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki pominiętej i wrócić do regularnego schematu dawkowania.

Przerwanie przyjmowania leku Hidroferol roztwór doustny

Należy zastosować się do zaleceń lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, również ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zwykle występują niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób) przy stosowaniu zalecanych dawek. Jednak mogą wystąpić istotne działania niepożądane wiążące się z przyjmowaniem nadmiernych dawek lub przy leczeniu dłuższym niż zalecane przez lekarza, co może spowodować hiperkalcemię (podwyższone stężenie wapnia we krwi).

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej, utrata apetytu.
- Zaburzenia rytmu serca.
- Ból kości i mięśni, uczucie zmęczenia, bóle głowy, senność i drażliwość.
- W rzadkich przypadkach (może wystąpić u 1 na 1 000 osób) w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt (nadwrażliwość oczu na światło) i zapalenie spojówek ze zwapnieniami (osady wapnia) rogówki.
- Do innych działań niepożądanych należą: zapalenie trzustki, zwapnienia (osady wapnia) w tkankach miękkich, zmiany w nerkach (między innymi częstsze oddawanie moczu,

zwiększone pragnienie), zaburzenia wyników badań krwi, nieżyt nosa (katar), świąd, uczucie gorączki i obniżenie popędu płciowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Można zgłaszać je także bezpośrednio za pośrednictwem Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Hiszpańskiego Systemu Monitorowania Farmakologicznego Leków Stosowanych u Ludzi]: www.notificaram.es

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Przechowywanie leku Hidroferol roztwór doustny

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

Przechowywać lek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Hidroferol roztwór doustny po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: CAD. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy oddać opakowania i niepotrzebne leki w wyznaczonych punktach  aptecznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z farmaceutą, aby dowiedzieć się jak pozbyć się niepotrzebnych leków i opakowań. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny

- Substancją czynną leku jest kalcyfediol. Każda ampułka zawiera 0,266 mg kalcyfediolu (15 960 j.m. witaminy D).
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: trójglicerydy średniołańcuchowe i octan-alfa-tokoferolu.

Jak wygląda produkt i co zawiera opakowanie

Hidroferol 0,266 mg to roztwór doustny. Jest to bezbarwna lub lekko żółta, przejrzysta ciecz, lepka i wolna od widocznych zanieczyszczeń; w szklanych ampułkach.

Każde opakowanie zawiera 10 ampulek do picia.

- Inne postaci leku Hidroferol:

Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór.

Hidroferol Choque 3 mg roztwór doustny.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

FAES FARMA S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940-Leioa (Vizcaya)
Hiszpania

Wytwórca

LABORATORIOS VITÓRIA, S.A.
Rua Elias Garcia, 28
2700-327 Amadora
Portugalia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: Październik 2015

Szczegółowe i uaktualnione informacje o tym leku są dostępne na stronie WWW Agencja Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Hiszpańskiej Agencji Leków i Produktów Sanitarnych] <http://www.aemps.gob.es/>

SmPC: Hidroferol CHOQUE 3 mg roztwór doustny

1. NAZWA LEKU

Hidroferol choque 3 mg roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulka zawiera 3 mg kalcyfediolu (180 000 j.m. witaminy D).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Lekko żółta, przejrzysta ciecz, lepka i wolna od widocznych zanieczyszczeń.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedobór witaminy D w takich zaburzeniach, kiedy wymagane jest podawanie bardzo wysokich dawek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Oznaczanie stężenia 25(OH)D (25-hydroksycholekalcyferol) (kalcyfediol) w osoczu uważa się za najlepszy sposób diagnozowania niedoboru witaminy D. Można przyjąć, że niedobór witaminy D występuje, jeśli stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy wynosi < 20 ng/ml, natomiast obniżone stężenie gdy wartości te mieszczą się w przedziale od 20 y 24 ng/ml.

Zawartość witaminy D w diecie i wystawienie na działanie promieni słonecznych jest zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę, obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D, takiego jak kalcyfediol.

Podaje się tylko jedną dawkę leku: 1 ampulkę (3 mg równowartość 180 000 j.m. witaminy D).

Z upływem czasu (zazwyczaj po okresie 2 miesięcy lub dłuższym) i pod nadzorem lekarza można podać nową dawkę, aż do osiągnięcia średniego stężenia 25(OH)D na poziomie 25 ng/ml. Odstęp między kolejnymi dawkami jest ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od początkowego niedoboru, leczonego zaburzenia oraz osiągniętego poziomu stężenia 25(OH)-cholekalcyferolu w surowicy po podaniu pierwszej dawki, przy stałym monitorowaniu parametrów (patrz także punkt 4.4).

Stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy osiągane po podaniu określonej dawki witaminy D może być różne dla różnych pacjentów. Zależy, między innymi, od początkowego stężenia 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy i od wagi pacjenta. U osób zdrowych średnie stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy wynosi od 25 do 40 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Lek nie jest wskazany dla dzieci w wieku poniżej 12 lat. Są dostępne inne leki marki Hidroferol zawierające znacznie mniej skoncentrowaną dawkę.

Sposób podawania

Doustnie.

Przed użyciem ampułkę wstrząsnąć.

Zawartość ampułki można spożyć bezpośrednio lub rozpuścić w wodzie, mleku lub soku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy >10,5 mg/dl), hiperkalciuria (zwiększone wydalanie wapnia z moczem).
- Kamica wapniowa.
- Hiperwitaminoza D.
- Ciąża i karmienie piersią.
- Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniakową: zwiększona wrażliwość na działanie witaminy D i podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zapotrzebowanie na witaminę D u pacjenta. Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, dodatkowo do stężenia 25-OH-cholekalcyferolu, należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w dobowej zbiórce moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25-OH-kalcyferolu i wapnia w surowicy. W wyniku podanej dawki stężenie wapnia w surowicy powinno wynosić od 9 do 10 mg/dl. Po przekroczeniu tej wartości należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie aż do uzyskania prawidłowego poziomu wapnia we krwi.
- W przypadku niewydolności serca, szczególnie u pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi, może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca.
- Niewydolność dróg żółciowych: Może nastąpić obniżenie wchłaniania kalcyfediolu ze względu na brak produkcji soli kwasów żółciowych.
- Upośledzenie czynności nerek: Konieczne jest zachowanie dużej ostrożności. Podawanie dużych dawek witaminy D u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w surowicy oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do kalcytriolu odbywa się w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może nastąpić zmniejszenie działania farmakologicznego.
- Niedoczynność przytarczyc: 1 alfa hydroksylaza jest aktywowana przez hormon przytarczycowy. W związku z tym, niedoczynność przytarczyc może spowodować zmniejszenie aktywności kalcyfediolu.

- U pacjentów ze skłonnościami do tworzenia się kamieni nerkowych ewentualne podawanie witaminy D wymagane jest monitorowania stężenia wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być ogólne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów należy poinformować o wadze zapobiegania przedawkowaniu, poprzez nieprzekraczanie przepisanej dawki i stosowanie się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Lek ten zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych:
Oznaczanie stężenia cholesterolu: Kalcyfediol może wpływać na badanie metodą Zlatkisa i Zaka, prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- **Glikozydy nasercowe**: Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca.
- **Werapamil**: Niektóre badania wykazują potencjalne hamowanie działania przeciwdławicowego ze względu na antagonistyczny charakter ich działań.
- **Witamina D i analogi**: Należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.
- **Suplementy wapnia**: Należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń.
- **Diuretyki tiazydowe**: Jednoczesne podawanie jednego z diuretyków tiazydowych (np. hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
- Niektóre antybiotyki, takie jak **penicylina, neomycyna i chloramfenikol** mogą nasilać wchłanianie wapnia.
- **Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające aluminium**: Możliwość zwiększenia toksyczności z uwagi na aluminium, w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek, z uwagi na możliwość zwiększenia wchłaniania aluminium.
- **Tokofersolan**: Możliwy wzrost wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, jak witamina D, poprzez zahamowanie działania białka glikoproteiny P odpowiedzialnego za transport zewnątrzkomórkowy, powodowany działaniem tokofersolanu. Należy unikać jednoczesnego podawania.
- **Cholestyramina, kolestypol lub orlistat**: zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu.
- **Parafina i oleje mineralne**: możliwość zmniejszenia wchłaniania kalcyfediolu.
- **Fenytoina, fenobarbital, prymidon** i inne induktory enzymów: Induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, powodując jego metabolizm w wątrobie.
- **Kortykosteroidy**: obniżają działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Hidroferol Choque jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego.

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

Hidroferol Choque jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hidroferol nie wpływa lub wpływa w sposób nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ kalcyfediol zazwyczaj jest obecny w organizmie, działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza gdy ma to miejsce podczas stosowania dużych dawek wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia.

Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), ale czasem są umiarkowanie istotne.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hiperkalcemia.

Podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, która może charakteryzować się obniżonym poziomem lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) oraz podwyższonym poziomem lipoprotein o niskiej gęstości (LDL).

Zaburzenia układu nerwowego:

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność i ból głowy.

Zaburzenia serca:

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcia lub biegunka, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Przy wysokim stężeniu wapnia w surowicy może wystąpić zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Objawy hiperkalcemii są następujące: nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Późne objawy hiperkalcemii są następujące: nieżyt nosa, swędzenie, hipotermia, spadek libido.

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

Zaburzenia oka: światłowstręt.

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Ważne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych leku po jego dopuszczeniu. Pozwala to na stałe monitorowanie zależności między korzyściami i ryzykiem stosowania leku. Zachęca się pracowników służby zdrowia do zgłaszania podejrzanych działań niepożądanych za pośrednictwem Sistema Español de

Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Hiszpański System Monitorowania Farmakologicznego Leków Stosowanych u Ludzi]: www.notificaRAM.es.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Stosowanie witaminy D w dużych dawkach i(lub) przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkalciurię, hiperfosfatemię i niewydolność nerek. Jako wczesne objawy przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyt nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynoza, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychiatryczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicią mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca.

W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca.

Przyjmuje się, że stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania kalcyfediolu:

1. Odstawienie leczenia witaminą D (w tym przypadku kalcyfediolem) i dowolnym suplementem wapnia
2. Stosowanie się do diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać glikokortykosteroidy i wymusić diurezę stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid.
3. Jeśli spożycie leku miało miejsce w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle

odwracalne. Jednak wapnienie przerzutowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i analogi. Kalcyfediol. Kod ATC: A11CC06

Mechanizm działania

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Witamina D₃ jest syntetyzowana w skórze pod wpływem wystawienia na światło słoneczne (promieniowanie ultrafioletowe) i jest uzyskiwana z pokarmu. Witamina D₃ musi przejść dwuetapowy proces metaboliczny, aby stać się aktywna. Pierwszy etap odbywa się we frakcji mikrosomalnej w wątrobie, gdzie witamina D poddawana jest hydroksylacji w pozycji 25 (25 hydroksycholekalcyferol lub kalcyfediol). Drugi etap odbywa się w nerkach, gdzie powstaje 1,25 dihydroksycholekalcyferol lub kalcytriol w wyniku aktywności enzymu 1 hydroksylazy 25 hydroksycholekalcyferolu. Przekształcenie do 1,25 hydroksycholekalcyferolu jest regulowane przez jego stężenie, przez stężenie hormonu przytarczyc (PTH) i stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Istnieją również inne metabolity o nieznanym działaniu. 1,25 dihydroksycholekalcyferol jest transportowany z nerek do tkanek docelowych (jelita, kości i ewentualnie do nerek i przytarczyc) wiążąc się z określonymi białkami osocza.

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach i polepsza prawidłowe kształtowanie się oraz mineralizację kości i działa na trzech poziomach:

Jelita: nasila wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim.

Kości: kalcytriol nasila kształtowanie się kości, zwiększając stężenie wapnia i fosforanów oraz pobudzając działanie osteoblastów.

Nerki: kalcytriol nasila reabsorpcję kanalikową wapnia.

Przytarczycy: witamina D hamuje wydzielanie hormonu przytarczyc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kalcyfediol lub 25 hydroksycholekalcyferol, jako analog witaminy D, jest dobrze wchłaniany w jelitach, jeśli wchłanianie tłuszczu jest prawidłowe, za pośrednictwem chylomikronów, głównie w środkowej części jelita cienkiego. Około 80% jest wchłanianie za pośrednictwem tego procesu.

Dystrybucja

Kalcyfediol to główna krążąca we krwi postać witaminy D. Stężenie 25(OH)D w surowicy odzwierciedla zaopatrzenie organizmu w witaminę D. U zdrowych osób zwykle jest to od 25 do 40 ng/ml (60 do 100 nmol/l). Po doustnym podaniu kalcyfediolu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 18 do 21 dni, a magazynowanie w tkance tłuszczowej jest mniej istotne niż w przypadku witaminy D, ze względu na jego mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas.

Eliminacja

Kalcyfediol jest głównie wydalany z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potwierdzono, że duże dawki witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) są teratogenne u zwierząt, ale przeprowadzono niewiele badań z udziałem ludzi. Witamina D może spowodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia w rozwoju u dzieci i noworodków.

DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Trójglicerydy średniołańcuchowe
Octan-alfa-tokoferolu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające 1 ampulkę z bursztynowego szkła o pojemności 1,5 ml z system otwierania OPC (One Point Cut).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i innych działań

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Niewykorzystane resztki leku oraz materiałów, które miały z nim styczność, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FAES FARMA S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa (Vizcaya)

8. NUMER/NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

53.684.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29/10/1976
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01/07/2011.

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

04/2015.

Ulotka dołączona do opakowania: Hidroferol CHOQUE 3 mg roztwór doustny

Hidroferol Choque 3 mg roztwór doustny
Kalcyfediol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

7. Co to jest Hidroferol Choque i w jakim celu się go stosuje
8. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol Choque
9. Jak przyjmować lek Hidroferol Choque
10. Możliwe działania niepożądane
11. Przechowywanie leku Hidroferol Choque
12. Zawartość opakowania i inne informacje

2. Co to jest Hidroferol Choque i w jakim celu się go stosuje

Lek zawiera bardzo dużą dawkę jednej z form witaminy D, kalcyfediolu, która w niektórych przypadkach jest stosowana do leczenia niedoboru tej witaminy. Witamina D jest wytwarzana w skórze pod wpływem wystawienia na światło słoneczne, a także jest uzyskiwana z pokarmu. U człowieka przyczynia się między innymi do zwiększenia wchłaniania wapnia w organizmie.

Hidroferol Choque jest stosowany:

Niedobór witaminy D w takich zaburzeniach, kiedy wymagane jest podawanie bardzo wysokich dawek.

3. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol Choque

Kiedy nie stosować leku Hidroferol Choque:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na kalcyfediol lub którykolwiek z pozostałych składników tegoleku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma hiperkalcemię (podwyższone stężenie wapnia we krwi, powyżej 9-10,5 mg/dl) lub hiperkalciurię (duże stężenie wapnia w moczu).
- Jeśli pacjent cierpi na kamice wapniową.

- Jeśli u pacjenta zdiagnozowano hiperwitaminozę D (nadmierna ilość witaminy D w organizmie).
- W okresie ciąży i karmienia piersią.
- Jeśli pacjent cierpi na sarkoidozę (choroba przejawiająca się występowaniem małych grudek nieprawidłowej tkanki w niektórych narządach ciała), gruźlicę lub inne choroby ziarniakowe (podobne do sarkoidozy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Hidroferol Choque skonsultuj się z lekarzem.

- Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku lub podczas jego przyjmowania lekarz może zlecić badania krwi i moczu, aby sprawdzić stężenie kalcyfediolu, wapnia, fosforu oraz inne parametry. Możliwe zlecić także przestrzeganie specjalnej diety.
- Lekarz powinien sprawdzać postępy w przebiegu leczenia pacjenta w czasie regularnych wizyt, upewniając się, że lek ten nie powoduje niepożądanych efektów.
- Jeśli wystąpią objawy takie jak nudności, wymioty, senność lub jakiegokolwiek inne objawy przedawkowania, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.
- Pacjenci z chorobą serca wymagają specjalnej opieki i muszą być często monitorowani przez lekarza, sprawdzając stężenie wapnia we krwi, zwłaszcza osoby przyjmujące glikozydy nasercowe.
- Jeśli pacjent cierpi na którąś z chorób pęcherzyka żółciowego, może mieć trudności z wchłanianiem tego leku.
- Pacjenci z chorobą nerek wymagają specjalnej opieki i muszą być monitorowani przez lekarza, przeprowadzając regularne badania laboratoryjne.
- Jeśli pacjent ma niedoczynność przytarczyc (zmniejszone działanie hormonu przytarczyc), lek może być mniej aktywny.
- Jeśli u pacjenta występuje skłonność do tworzenia się kamieni nerkowych zawierających wapń, lekarz powinien monitorować stężenie wapnia we krwi. Lek ten należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu konieczne może być podanie dawki mniejszej od dawki zawartej w tym leku.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów lekarz powinien poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: W przypadku przeprowadzania badań diagnostycznych (w tym badania krwi, moczu, skóry z użyciem alergenów itp.) pacjent powinien poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku, ponieważ może wpływać na wyniki tych badań. Na przykład w przypadku badania cholesterolu.

Dzieci i młodzież

Lek Hidroferol Choque nie jest wskazany dla dzieci w wieku poniżej 12 lat. Są dostępne inne leki marki *Hidroferol* zawierające znacznie mniej skoncentrowaną dawkę.

Przyjmowanie leku Hidroferol Choque a inne leki

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które mógłby być zmuszony stosować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Hidroferol Choque. Z drugiej strony kalcyfediol, jego składnik czynny, może wpływać na skuteczność innych, jednocześnie przyjmowanych leków.

W związku z powyższym może wchodzić w interakcje z poniższymi lekami:

- Glikozydy nasercowe (na serce)
- Werapamil (na serce i nadciśnienie)
- Inne leki zawierające witaminę D
- Suplementy wapnia
- Diuretyki tiazydowe (na nadciśnienie)
- Antybiotyki takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol
- Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające aluminium
- Tokofersolan (lek zawierający witaminę E)
- Cholestyramina, kolestypol (na cholesterol), orlistat (na otyłość); przyjmowanie tych leków i Hidroferolu powinno odbywać się w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- Oleje mineralne lub parafina (środki przeczyszczające); zaleca się ich przyjmowanie z lekiem Hidroferol Choque w pewnym odstępie czasu
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak fenytoina, fenobarbital i prymidon) oraz inne leki indukujące enzymy
- Kortykosteroidy (leki przeciwzapalne).

Przyjmowanie leku Hidroferol Choque z jedzeniem i piciem

Niektóre są wzbogacone w witaminę D. Należy to brać pod uwagę, ponieważ ich działanie zostanie dodane do działania Hidroferolu i w związku z tym może okazać się nadmierne.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje zająć w ciążę, przed zastosowaniem tego leku powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Hidroferol Choque jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa lub wpływa w sposób nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. Jak przyjmować lek Hidroferol Choque

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować większej ilości leku ani częściej niż przepisał to lekarz. W przeciwnym wypadku zwiększa się ryzyko przedawkowania.

Zalecana dawka:

- Dorośli: tylko jedna dawka: 1 ampulka leku Hidroferol Choque (3 mg równoważność 180 000 j.m. witaminy D).

Z upływem czasu (zazwyczaj po okresie 2 miesięcy lub dłuższym), jeżeli lekarza uzna to za konieczne, można zapisać pacjentowi nową dawkę, aby utrzymać prawidłowe stężenie kalcyfediolu we krwi.

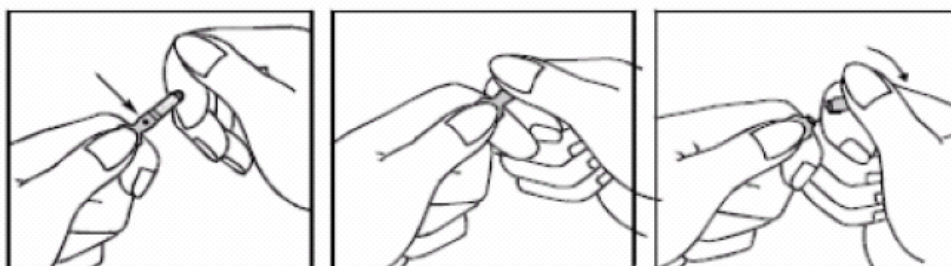
Odstęp między kolejnymi dawkami różni się w zależności od stężenia kalcyfediolu we krwi na początku leczenia, leczonego zaburzenia oraz odpowiedzi na leczenie. Musi być ona często sprawdzana poprzez badanie krwi i(lub) moczu.

Doustnie.

Przed użyciem ampułkę wstrząsnąć.

Zawartość ampułki może być podawana bezpośrednio lub z łyżką mleka lub soku.

Instrukcja otwierania i stosowania ampułek:



Przytrzymaj ampułkę pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym z kropką skierowaną ku górze

Umieść palec wskazujący drugiej ręki tak, aby podtrzymywał górną część ampułki, a kciuk tak, żeby przykrył kropkę, jak na rysunku.

Palcami wskazującymi nacisnij na miejsce z kropką, aby otworzyć ampułkę

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie podawać dzieciom poniżej 12 lat.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Hidroferol Choque jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie dawki leku Hidroferol Choque większej niż zalecana

Przyjęcie większej dawki leku Hidroferol Choque niż przepisana przez lekarza (przedawkowanie) może spowodować duże stężenie wapnia we krwi i moczu oraz pojawienie się fosforanów we krwi, co może prowadzić do niewydolności nerek. Niektóre objawy toksyczności mogą pojawić się wcześniej, a inne wystąpią na późniejszym etapie. Do początkowych objawów należą: osłabienie, zmęczenie, ból głowy, utrata apetytu, suchość w jamie ustnej, zaburzenia trawienia takie jak wymioty, skurcze jamy brzusznej, zaparcie lub biegunka, zwiększone pragnienie, zwiększona częstość oddawania moczu, ból mięśni i drażliwość. Niektóre z objawów, które wstępują po pewnym czasie to: świąd, utrata masy ciała, zaburzenia nerek, nietolerancja na światło słoneczne, zapalenie spojówek, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększona aktywność

transaminaz, zapalenie trzustki, zwapnienie (osady soli wapnia) naczyń krwionośnych i innych tkanek, takich jak ścięgna i mięśnie.

Objawy przedawkowania zwykle stają się mniej nasilone lub ustępują po przerwaniu leczenia, ale w przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić niewydolność nerek lub serca.

W przypadku przedawkowania lub przypadkowego połknięcia należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą lub udać się do ośrodka zdrowia albo zadzwonić pod numer informacji toksykologicznej, telefon 91 562 04 20, podając nazwę leku i spożytą dawkę.

Pominięcie przyjęcia leku Hidroferol Choque

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Hidroferol Choque

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, również ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić działania niepożądane związane z przyjęciem nadmiernej dawki lub przy stosowaniu częstszym niż zalecane przez lekarza, co może spowodować hiperkalcemię (podwyższone stężenie wapnia we krwi). Mogą one wystąpić na początku lub na dalszym etapie leczenia.

Ogólnie działania niepożądane kalcyfediolu występują niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób), chociaż czasem są istotne.

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie lub biegunka, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej, utrata apetytu.
- Zaburzenia rytmu serca.
- Ból kości i mięśni.
- Zwapnienie tkanek miękkich (na przykład guzki podskórne).
- Zaburzenia nerek, takie jak zwiększona częstość oddawania moczu, zwiększone pragnienie, podwyższone stężenie albuminy i innych białek w moczu.
- Senność, zmęczenie, i ból głowy.
- Może wystąpić podwyższone stężenie azotu we krwi, transaminaz (enzymów wątrobowych) i cholesterolu.
- Zapalenie trzustki (pancreatitis).
- Nieżyt nosa (katar), świąd, podwyższona temperatura ciała (hipertermia) i obniżenie popędu płciowego.

W rzadkich przypadkach (mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób) może pojawić się:

- Światłowstręt (nadwrażliwość oczu na światło).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Można

zgłaszać je także bezpośrednio za pośrednictwem Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Hiszpańskiego Systemu Monitorowania Farmakologicznego Leków Stosowanych u Ludzi]: www.notificaRAM.es

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Przechowywanie leku Hidroferol Choque

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania

Przechowywać lek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po CAD. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy oddać opakowania i niepotrzebne leki w wyznaczonych punktach  aptecznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z farmaceutą, aby dowiedzieć się jak pozbyć się niepotrzebnych leków i opakowań. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hidroferol Choque 3 mg roztwór doustny

- Substancją czynną leku jest kalcyfediol. Każda ampułka zawiera 3 mg kalcyfediolu (180 000 j.m. witaminy D).
- Pozostałe składniki to: trójglicerydy średniołańcuchowe, octan-alfa-tokoferolu.

Jak wygląda produkt i co zawiera opakowanie

Hidroferol Choque to roztwór doustny w szklanej ampułce w kolorze bursztynowym, z nacięciem ułatwiającym otwieranie, zawierającej 1,5 ml roztworu podawanego doustnie.

Roztwór ma postać lekko żółtej, przejrzystej cieczy, lepkiej i wolnej od widocznych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera 1 ampulkę.

- Inne postaci leku:

Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór.

Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

FAES FARMA S.A.

Máximo Aguirre, 14

48940-Leioa (Vizcaya)

Wytwórca

LABORATORIOS VITÓRIA, S.A.

Rua Elias Garcia, 28

2700-327 Amadora

Portugalia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: Kwiecień 2015.

Szczegółowe i uaktualnione informacje o tym leku są dostępne na stronie WWW Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Hiszpańskiej Agencji Leków i Produktów Sanitarnych] <http://www.aemps.gob.es/>

SmPC: Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie**1. NAZWA LEKU**

Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,266 mg (266 mikrogramów) kalcyfediolu (15 960 j.m. witaminy D).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 4,98 mg etanolu, 31,302 mg sorbitolu (70% obj.) (E 420), 0,958 mg żółcieni pomarańczowej (E 110) oraz inne substancje pomocnicze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Żelatynowa kapsułka miękka, koloru pomarańczowego.

4. DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

U dorosłych:

Leczenie niedoboru witaminy D, w przypadkach gdzie konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest podawanie rozłożone w czasie, jak w poniższych sytuacjach:

- Jako leczenie wspomagające osteoporozy
- U pacjentów z zespołem złego wchłaniania
- Osteodystrofia nerkowa
- Choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawaniaDawkowanie

Zawartość witaminy D w diecie i wystawienie na działanie promieni słonecznych jest zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę, obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D, takiego jak kalcyfediol.

Dawka, częstość i okres leczenia zostaną określone na podstawie stężenia 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu, rodzaju schorzenia i stanu pacjenta oraz innych schorzeń współistniejących, takich jak otyłość, zespół złego wchłaniania, leczenie kortykosteroidami. W wyniku podanej dawki stężenie wapnia w surowicy powinno wynosić od 9 do 10 mg/dl.

Oznaczanie stężenia 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu uważa się za najbardziej przyjęty sposób diagnozowania niedoboru witaminy D. Przyjęto, że niedobór witaminy D występuje, jeśli stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy wynosi <20 ng/ml. Natomiast obniżone stężenie witaminy D występuje w przypadku stężenia 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy od 20 do 24 ng/ml.

U osób zdrowych średnie stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy wynosi od 25 do 40 ng/ml.

Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.

- Obniżone stężenie witaminy D: zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 2 miesiące.
- Niedobór witaminy D: zaleca się rozpoczęcie stosowania od jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 4 miesiące.
- Jako leczenie wspomagające osteoporozy u pacjentów z niedoborem witaminy D, zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 3-4 miesiące.

W populacjach, w których występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D, konieczne może być zastosowanie większych dawek lub stosowanie przez dłuższy czas po zweryfikowaniu stopnia niedoboru, przeprowadzając badanie laboratoryjne i regularnie monitorując stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy:

- Osteodystrofia nerkowa: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na tydzień lub na dwa tygodnie.
- Choroby kości spowodowane leczeniem lekami kortykosteroidami: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc.
- Pacjenci z większymi niedoborami witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania: ponowne przyjęcie dawki początkowej tydzień po rozpoczęciu leczenia (0,266 mg kalcyfediolu), a następnie jedna kapsułka raz na miesiąc przez cztery miesiące, monitorując stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu. W zależności od stężenia konieczne może być zwiększenie dawki lub częstości podawania. Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w tym zakresie należy przerwać leczenie lub zmniejszyć częstość stosowania.

Dawki zwykle muszą zostać zmniejszone po złagodzeniu objawów, ponieważ zapotrzebowanie na leki będące analogami witaminy D zazwyczaj maleje po wyleczeniu kości.

Należy sprawdzić stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy po 3 miesiącach suplementacji, aby potwierdzić, że mieści się w pożądanym lub preferowanym zakresie (30 - 60 ng/ml). Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w tym zakresie, należy przerwać leczenie lub zmniejszyć częstość stosowania.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży dostępny jest lek Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór, zawierający mniej skoncentrowaną dawkę.

Sposób podawania

Doustnie.

Kapsułkę można przyjmować z wodą, mlekiem lub sokiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy $>10,5$ mg/dl), hiperkalciuria (zwiększone wydalenie wapnia z moczem).
- Kamica wapniowa.
- Hiperwitaminoza D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zapotrzebowanie na witaminę D u pacjenta. Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, dodatkowo do stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu, należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w dobowej zbiorce moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów oraz kiedy pacjent otrzymuje leczenie podtrzymujące, należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25 hydroksykalcyferolu i wapnia w surowicy.
- Niewydolność wątroby lub dróg żółciowych: W przypadku niewydolności wątroby wchłanianie kalcyfediolu może okazać się niemożliwe ze względu na brak produkcji soli kwasów żółciowych.
- Upośledzenie czynności nerek: Stosować z zachowaniem ostrożności. Stosowanie tego leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w osoczu oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do kalcytriolu odbywa się w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może nastąpić bardzo istotne zmniejszenie działania farmakologicznego.
- Niewydolność serca: Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy stale monitorować stężenie wapnia w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicowe, ponieważ może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca. Na początku leczenia zaleca się oznaczanie stężenia dwa razy w tygodniu.
- Niedoczynność przytarczyc: 1 alfa hydroksylaza jest aktywowana przez hormon przytarczycowy. W związku z tym, niedoczynność przytarczyc może spowodować zmniejszenie aktywności kalcyfediolu.
- Kamienie nerkowe: Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być sporadyczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii.
- Niektóre choroby zmniejszają zdolność jelit do wchłaniania witaminy D, jak w przypadku zespołu złego wchłaniania lub choroby Crohna.
- Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniakową: Stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ schorzenia te mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości na działanie witaminy D, jak również do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Pacjentów należy poinformować, że lek zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych:
Oznaczanie stężenia cholesterolu: Kalcyfediol może wpływać na badanie metodą Zlatkisa i Zaka, prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do produkcji cholekalcyferolu z jej prekursora czyli 7-dehydrocholesterolu, mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych, zmiany w czynności nerek lub zaburzenia trawienia, które zmniejszają wchłanianie witaminy D.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Lek zawiera 1% etanolu (alkohol), co odpowiada 4,98 mg na kapsułkę.

Lek zawiera sorbitol. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Lek może powodować reakcje alergiczne, ponieważ zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Może powodować astmę, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- **Fenytoina, fenobarbital, prymidon** i inne induktory enzymów: Induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, powodując jego metabolizm w wątrobie.
- **Glikozydy nasercowe:** Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca.
- Leki, które zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu, takie jak **cholestyramina, kolestypol lub orlistat** mogą powodować zmniejszenie jego działania. Zaleca się dawkowanie tych leków i suplementów witaminy D w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- **Parafina i oleje mineralne:** Ze względu na rozpuszczalność kalcyfediolu w tłuszczach, produkt może rozpuścić się w parafinie, co może spowodować zmniejszenie wchłaniania jelitowego. Zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub co najmniej dawkowanie w odstępach czasu.
- **Diuretyki tiazydowe:** Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przysadczycy może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
- Niektóre antybiotyki, takie jak **penicylina, neomycyna i chloramfenikol** mogą nasilać wchłanianie wapnia.
- **Środki wiążące fosforany takie jak sole magnezu:** Ponieważ witamina D wpływa na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, może wystąpić hipermagnezemia. Dawkę środków wiążących fosforany należy dostosować w oparciu o stężenie fosforanów w surowicy.
- **Werapamil:** Niektóre badania wykazują potencjalne hamowanie działania przeciwdławicowego ze względu na antagonistyczny charakter ich działań.
- **Witamina D:** Należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.
- **Suplementy wapnia:** Należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń.
- **Kortykosteroidy:** Neutralizują działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie stosować leku Hidroferol 0,266 kapsułki miękkie w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego.

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

Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hidroferol nie wpływa lub wpływa w sposób nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), ale czasem są umiarkowanie istotne.

Najbardziej istotne działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D, tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza gdy ma to miejsce podczas stosowania dużych dawek wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia:

Zaburzenia endokrynologiczne:

Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, hiperkalcemia

Zaburzenia układu nerwowego:

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy i drażliwość.

Zaburzenia oka:

W rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), przy przyjmowaniu bardzo wysokich dawek, może wystąpić światłowstręt i zapalenie spojówek ze zwapnieniem rogówki.

Zaburzenia serca:

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Przy wysokim stężeniu wapnia w surowicy może wystąpić zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Objawy hiperkalcemii są następujące: nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Późne objawy hiperkalcemii są następujące: nieżyt nosa, swędzenie, hipotermia, spadek libido.

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Ważne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych leku po jego dopuszczeniu. Pozwala to na stałe monitorowanie zależności między korzyściami i ryzykiem stosowania leku. Zachęca się pracowników służby zdrowia do zgłaszania podejrzanych działań niepożądanych za pośrednictwem Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ^{Human System} Monitorowania Farmakologicznego Leków Stosowanych u Ludzi]: www.notificaRAM.es.

4.9 Przedawkowanie**Objawy:**

Stosowanie witaminy D w dużych dawkach lub przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkalciurię, hiperfosfatemię i niewydolność nerek. Jako wczesne objaw przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyt nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynoza, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychiatryczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicią mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca.

W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca.

Przyjmuje się, że stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania kalcyfediolu:

1. Odstawienie leczenia (kalcyfediolem) i dowolnym suplementem wapnia.
2. Stosowanie się do diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać glikokortykosteroidy i wymusić diurezę stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid.
3. Jeśli spożycie leku miało miejsce w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle odwracalne. Jednak wapnienie przerzutowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i analogi. Kalcyfediol. Kod ATC: A11CC06

Mechanizm działania

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Witamina D₃ jest syntetyzowana w skórze pod wpływem wystawienia na światło słoneczne (promieniowanie ultrafioletowe) i jest uzyskiwana z pokarmu. Witamina D₃ musi przejść dwuetapowy proces metaboliczny, aby stać się aktywna. Pierwszy etap odbywa się we frakcji mikrosomalnej w wątrobie, gdzie witamina D poddawana jest hydroksylacji w pozycji 25 (25 hydroksycholekalcyferol lub kalcyfediol). Drugi etap odbywa się w nerkach, gdzie powstaje 1,25 dihydroksycholekalcyferol lub kalcytriol w wyniku aktywności enzymu 1 hydroksylazy 25 hydroksycholekalcyferolu. Przekształcenie do 1,25 hydroksycholekalcyferolu jest regulowane przez jego stężenie, przez stężenie hormonu przytarczyc (PTH) i stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Istnieją również inne metabolity o nieznannej funkcji. 1,25 dihydroksycholekalcyferol jest transportowany z nerek do tkanek docelowych (jelita, kości i ewentualnie do nerek i przytarczyc) wiążąc się z określonymi białkami osocza.

Działanie farmakodynamiczne

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach i polepsza prawidłowe kształtowanie się oraz mineralizację kości i działa na trzech poziomach:

Jelita: nasila wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim.

Kości: kalcytriol nasila kształtowanie się kości, zwiększając stężenie wapnia i fosforanów oraz pobudzając działanie osteoblastów.

Nerki: kalcytriol nasila reabsorpcję kanalikową wapnia.

Przytarczycy: witamina D hamuje wydzielanie hormonu przytarczyc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kalcyfediol lub 25 hydroksycholekalcyferol, jako analog witaminy D, jest dobrze wchłaniany w jelitach, jeśli wchłanianie tłuszczu jest prawidłowe, za pośrednictwem chylomikronów, głównie w środkowej części jelita cienkiego. Około 75-80% jest wchłaniane za pośrednictwem tego procesu.

Dystrybucja

Kalcyfediol to główna krążąca we krwi postać witaminy D. Stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zaopatrzenie organizmu w witaminę D. U zdrowych osób zwykle jest to od 25 do 40 ng/ml (62,5 do 100 nmol/l). Po doustnym podaniu kalcyfediolu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 18 do 21 dni, a magazynowanie w tkance tłuszczowej jest mniej istotne niż w przypadku witaminy D, ze względu na jego mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas.

Prezentacja leku w postaci miękkich kapsulek zwiększa o 22% biodostępność w porównaniu do postaci doustnego roztworu w ampułkach. Różnica ta nie ma istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia 25-OH-cholekalcyferolu oraz wapnia w surowicy i stężenia te powinny być monitorowane przez cały okres leczenia.

Eliminacja

Kalcyfediol jest głównie wydalany z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potwierdzono, że duże dawki witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) są teratogenne u zwierząt, ale przeprowadzono niewiele badań z udziałem ludzi. Witamina D może spowodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia w rozwoju u dzieci i noworodków.

6 . DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol, bezwodny

Trójglicerydy średniołańcuchowe

Żelatyna

Gliceryna roślinna

Sorbitol (70%) (E 420)

Dwutlenek tytanu (E 171)

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek jest zapakowany w blistry Al/ Al lub blistry PVC/PVDC/Al zawierające 5 lub 10 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i innych działań

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Niewykorzystane resztki leku oraz materiałów, które miały z nim styczność, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PRZEDMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FAES FARMA S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa (Bizkaia)

8. NUMERY/NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

80.095

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 5 sierpnia 2015

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

Sierpień 2015

Ulotka dołączona do opakowania: Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie

Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie
Kalcyfediol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

13. Co to jest Hidroferol 0,266 mg kapsułki i w jakim celu się go stosuje
14. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki
15. Jak przyjmować lek Hidroferol 0,266 mg kapsułki
16. Możliwe działania niepożądane
17. Przechowywanie leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki
18. Zawartość opakowania i inne informacje

4. Co to jest Hidroferol 0,266 mg kapsułki i w jakim celu się go stosuje

Lek zawiera witaminę D w postaci kalcyfediolu, która jest stosowana do leczenia niedoboru witaminy D i powiązanych z tym problemów, w sytuacjach gdy konieczne jest rozpoczęcie leczenia od dużych dawek lub rozłożenie go w czasie. Witamina D przyczynia się między innymi do zwiększenia wchłaniania wapnia w organizmie.

Hidroferol 0,266 mg kapsułki jest stosowany:

U dorosłych:

W leczeniu niedoboru witaminy D, w przypadkach gdzie konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy pożądane jest podawanie rozłożone w czasie, jak w poniższych sytuacjach:

- Jako leczenie wspomagające osteoporozy
- U pacjentów z zespołem złego wchłaniania (trudności z wchłanianiem składników odżywczych)
- Osteodystrofia (choroba kości) lub brak wapnia u pacjentów z niewydolnością nerek
- Choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami (środki przeciwzapalne stosowane w różnych schorzeniach)

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki

Kiedy nie przyjmować leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kalcyfediol lub któryś z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma hiperkalcemię (stężenie wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dl) lub hiperkalciurię (duże stężenie wapnia w moczu).
- jeśli pacjent cierpi na kamice wapniową.
- jeśli u pacjenta zdiagnozowano hiperwitaminozę D (nadmierna ilość witaminy D w organizmie).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki skonsultuj się z lekarzem.

- Nie należy przekraczać zalecanej dziennej dawki suplementów witaminy D, takich jak ten lek, ponieważ może to prowadzić do zatrucia (patrz punkt 3 paragraf *Przyjęcie dawki leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki większej niż zalecana*).
- Podczas przyjmowania leku lub przed rozpoczęciem jego przyjmowania, lekarz może zlecić badania krwi lub moczu, aby sprawdzić stężenie wapnia, fosforu oraz inne parametry.
- U niektórych pacjentów z chorobą wątroby działanie leku może być osłabione.
- Pacjenci z chorobą nerek wymagają specjalnej opieki i muszą być monitorowani przez lekarza, przeprowadzając regularne badania laboratoryjne.
- Pacjenci z chorobą serca wymagają specjalnej opieki i muszą być często monitorowani przez lekarza, sprawdzając stężenie wapnia we krwi, zwłaszcza osoby przyjmujące glikozydy nasercowe (patrz w tym punkcie *Przyjmowanie leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki a inne leki*).
- Jeśli pacjent ma niedoczynność przytarczyc (zmniejszone działanie hormonu przytarczyc), lek może być mniej aktywny.
- Jeśli u pacjenta występuje skłonność do tworzenia się kamieni nerkowych zawierających wapń, lekarz powinien monitorować stężenie wapnia we krwi.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu konieczne może być zmniejszenie dawki tego leku.
- Niektóre choroby jelit mogą zmniejszać zdolność wchłaniania witaminy D (np. choroby charakteryzujące się częstym występowaniem biegunki).
- Pacjenci z sarkoidozą (choroba przejawiająca się powstawaniem guzków, zwykle na skórze), gruźlicą lub inną chorobą przejawiającą się powstawaniem guzków powinni zachować szczególną ostrożność przyjmując ten lek, ponieważ są bardziej narażeni na działania niepożądane podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby kontrolować stężenie wapnia we krwi i moczu.
- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów lekarz powinien poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: W przypadku przeprowadzania badań diagnostycznych (w tym badania krwi, moczu, skóry z użyciem alergenów itp.) pacjent powinien poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku, ponieważ może wpływać na wyniki tych badań. Na przykład w przypadku badania cholesterolu.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży dostępny jest na rynku lek *Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór*, zawierający mniej skoncentrowaną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do przekształcania witaminy D w jej aktywne postacie lub,

między innymi, mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych. Pacjenci powinni przyjmować lek pod nadzorem lekarza.

Przyjmowanie leku Hydroferol 0,266 mg kapsułki a inne leki

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach stosowanych/przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które mógłby być zmuszony stosować/przyjmować, włączając w to leki nabyte bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Hydroferol 0,266 mg kapsułki. Z drugiej strony kalcyfediol, jego składnik czynny, może wpływać na skuteczność innych, jednocześnie przyjmowanych leków. W związku z powyższym może wchodzić w interakcje z poniższymi lekami:

- Leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak fenytoina, fenobarbital i prymidon) oraz inne leki indukujące enzymy (wpływają na zmniejszenie działania leku Hydroferol).
- Leki na serce i(lub) nadciśnienie jak glikozydy nasercowe, diuretyki tiazydowe lub werapamil.
- Cholestyramina, kolestypol (na cholesterol) lub orlistat (na otyłość): przyjmowanie tych leków i Hydroferolu powinno odbywać się w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- Oleje mineralne lub parafina (środki przeczyszczające): zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub przyjmowanie obu leków w pewnym odstępie czasu.
- Niektóre antybiotyki (takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol).
- Sole magnezu.
- Inne produkty z witaminą D.
- Suplementy wapnia.
- Kortykosteroidy (leki przeciwzapalne).

Przyjmowanie Hydroferolu z jedzeniem i piciem

Niektóre są wzbogacone w witaminę D. Należy to brać pod uwagę, ponieważ ich działanie zostanie dodane do działania Hydroferolu i w związku z tym może okazać się nadmierne.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przyjmować leku Hydroferol 0,266 mg kapsułki w okresie ciąży.

Nie przyjmować leku Hydroferol 0,266 mg kapsułki w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Hydroferol 0,266 mg kapsułki miękkie zawiera etanol, sorbitol (70%) (E 420) i żółcień pomarańczowa (E 110).

Lek zawiera 1% etanolu (alkohol), ta niewielka ilość odpowiada 4,98 mg na kapsułkę miękką.

Lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek może powodować reakcje alergiczne, ponieważ zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Może powodować astmę, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

3. Jak przyjmować lek Hydroferol 0,266 mg kapsułki

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować większej ilości leku ani częściej niż przepisał to lekarz (tygodniowo, na dwa tygodnie, miesięcznie). W przeciwnym wypadku zwiększa się ryzyko przedawkowania.

Dawki różnią się w zależności od pacjenta i wskazań. Lekarz powinien regularnie monitorować stężenie wapnia i witaminy D, zwykle przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu.

W zależności od wskazania, dawka zwykle zostanie zmniejszona lub rozłożona w czasie po złagodzeniu objawów lub ustąpieniu niedoboru witaminy D.

Zalecane dawki:

Dorośli

Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.

- Obniżone stężenie witaminy D: zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 2 miesiące.
- Niedobór witaminy D: zaleca się rozpoczęcie stosowania od jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 4 miesiące.
- Jako leczenie wspomagające osteoporozy u pacjentów z niedoborem witaminy D, zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 3-4 miesiące.

W niektórych populacjach występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D i dlatego konieczne może być zastosowanie większych dawek lub stosowanie przez dłuższy czas, pod warunkiem, że lekarz uzna to za odpowiednie, w zależności do stopnia niedoboru po przeprowadzeniu właściwych badań krwi, a następnie regularnych kontroli tych stężeń:

- Osteodystrofia nerkowa: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na tydzień lub na dwa tygodnie.
- Choroby kości spowodowane leczeniem lekami kortykosteroidami: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc.
- Pacjenci z większymi niedoborami witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania: ponowne przyjęcie dawki początkowej (jedna kapsułka) tydzień po rozpoczęciu leczenia, a następnie jedna kapsułka raz na miesiąc przez cztery miesiące, monitorując stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu. W zależności od stężenia konieczne może być zwiększenie dawki lub częstości podawania. Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w tym zakresie należy przerwać leczenie lub zmniejszyć częstość stosowania.

Doustnie.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie dawki leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki większej niż zalecana

Przyjęcie większej dawki leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki niż przepisana przez lekarza (przedawkowanie) i(lub) przyjmowanie leku przez długi czas może spowodować duże stężenie

wapnia we krwi (hiperkalcemia) i moczu oraz pojawienie się fosforanów we krwi, co może prowadzić do niewydolności nerek. Niektóre objawy toksyczności mogą pojawić się wcześniej, a inne wystąpią na późniejszym etapie. Do początkowych objawów należą: osłabienie, zmęczenie, ból głowy, utrata apetytu, suchość w jamie ustnej, zaburzenia trawienia takie jak wymioty, skurcze jamy brzusznej, zaparcie lub biegunka, zwiększone pragnienie, zwiększona częstość oddawania moczu, ból mięśni. Niektóre z objawów, które wstępują po pewnym czasie to: świąd, utrata masy ciała, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia nerek, nietolerancja na światło słoneczne, zapalenie spojówek, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększona aktywność transaminaz, zapalenie trzustki, zwapnienie (osady soli wapnia) naczyń krwionośnych i innych tkanek, takich jak ścięgna i mięśnie, podwyższone ciśnienie krwi, zaburzenia psychiczne, nieregularne bicie serca.

Objawy przedawkowania zwykle stają się mniej nasilone lub ustępują po przerwaniu leczenia, ale w przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić niewydolność nerek lub serca.

W przypadku przedawkowania lub przypadkowego połknięcia, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą lub udać się do ośrodka zdrowia albo zadzwonić pod numer informacji toksykologicznej, telefon 91 562 04 20, podając nazwę leku i spożytą dawkę (lub zabrać lek ze sobą).

Pominięcie przejęcia leku Hidroferol0,266 mg kapsułki

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, a następnie wrócić do regularnego schematu dawkowania.

Przerwanie przyjmowania leku Hidroferol0,266 mg kapsułki

Należy zastosować się do zaleceń lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, również ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zwykle występują niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób) przy stosowaniu zalecanych dawek. Jednak mogą wystąpić istotne działania niepożądane wiążące się z przyjmowaniem nadmiernych dawek lub przy leczeniu dłuższym niż zalecane przez lekarza, co może spowodować hiperkalcemię (podwyższone stężenie wapnia we krwi).

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej (wrażenie skurczów w jelitach), jadłowstręt (utrata apetytu).

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii (podwyższone stężenie wapnia) może wystąpić: osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy i drażliwość.

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia rytmu serca.

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: ból kości i mięśni oraz mogą pojawić się zwapnienia (osady wapnia) tkanek miękkich. Ponadto, może wystąpić nefrokalcynoza (tworzenie się osadów wapnia w nerkach), upośledzenie czynności nerek z

wielomoczem (częstsze oddawanie moczu), polidypsją (zwiększone pragnienie), nykturią (oddawanie moczu w nocy) i białkomoczem (obecność białka w moczu).

W rzadkich przypadkach (może wystąpić u 1 na 1 000 osób) w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt (nadwrażliwość oczu na światło) i zapalenie spojówek ze zwapnieniami (osady wapnia) rogówki.

Do innych działań niepożądanych należą: nieżyt nosa (katar), świąd, hipertermia (gorączka) i obniżenie popędu płciowego. Pancreatitis (zapalenie trzustki). Zwiększenie stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria (albumina w moczu), hipercholesterolemia (zwiększone stężenie cholesterolu we krwi) i hiperkalcemia (zwiększone stężenie wapnia we krwi).

Przy wysokim stężeniu wapnia w krwi może wystąpić zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Można zgłaszać je także bezpośrednio za pośrednictwem Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Hiszpańskiego Systemu Monitorowania Farmakologicznego Leków Stosowanych u Ludzi]: www.notificaRAM.es. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Przechowywanie leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie

Nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

Przechowywać lek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po CAD. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy oddać opakowania i niepotrzebne leki w wyznaczonych punktach  aptecznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z farmaceutą, aby dowiedzieć się jak pozbyć się niepotrzebnych leków i opakowań. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Skład leku Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie

- Substancją czynną leku jest kalcyfediol. Każda kapsułka zawiera 0,266 mg kalcyfediolu (15 960 j.m. witaminy D).
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: etanol bezwodny, trójglicerydy średniołańcuchowe, a do składników kapsułki należą: żelatyna, gliceryna roślinna, sorbitol (70%) (E 420), dwutlenek tytanu (E 171), żółcień pomarańczowa (E 110) oraz woda oczyszczona.

Jak wygląda produkt i co zawiera opakowanie

Hidroferol 0,266 mg kapsułki miękkie to pomarańczowe, miękkie żelatynowe kapsułki zapakowane w blistry PVC/PVDC/Al lub blistry Al/Al.

Każde opakowanie zawiera 5 lub 10 miękkich żelatynowych kapsułek.

- Inne postaci leku Hidroferol:

Hidroferol 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór.

Hidroferol 0,266 mg roztwór doustny.

Hidroferol Choque 3 mg roztwór doustny.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i wytwórca

FAES FARMA S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940-Leioa (Bizkaia)
Hiszpania

Data ostatniej aktualizacji ulotki: Sierpień 2015

Szczegółowe i uaktualnione informacje o tym leku są dostępne na stronie WWW Agencja Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Hiszpańskiej Agencji Leków i Produktów Sanitarnych] <http://www.aemps.gob.es/>

ChPL: Kalcyfediol 0,266 mg kapsułki miękkie

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczelbku krajowym] 0,266 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,266 mg kalcyfediolu (równowartość 15 960 j.m. witaminy D).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 4,98 mg etanolu, 31,302 mg sorbitolu (E420) i 0,958 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Pomarańczowa, owalna miękka żelatynowa kapsułka zawierająca przejrzysty płyn o niskiej lepkości i niezawierający cząsteczek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych:

Leczenie niedoboru witaminy D, w przypadkach gdzie konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest podawanie rozłożone w czasie, jak w poniższych sytuacjach:

- jako leczenie wspomagające osteoporozy,
- u pacjentów z zespołem złego wchłaniania,
- osteodystrofia nerkowa,
- choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zawartość witaminy D w diecie i wystawienie na działanie promieni słonecznych jest zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę, obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D, takiego jak kalcyfediol.

Dawka, częstotliwość i czas trwania leczenia zostaną określone na podstawie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu, rodzaju schorzenia i stanu pacjenta oraz innych schorzeń współistniejących, takich jak otyłość, zespół złego wchłaniania, leczenie kortykosteroidami. Stosowana dawka powinna prowadzić do osiągnięcia stężenia wapnia w surowicy od 9 do 10 mg/dl.

Oznaczanie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu uważa się za najbardziej przyjęty sposób diagnozowania niedoboru witaminy D. Przyjęto, że niedobór witaminy D występuje, jeśli stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi <20 ng/ml. Natomiast obniżone stężenie witaminy D występuje w przypadku stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy od 20 do 24 ng/ml.

U zdrowych osób średnie stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi od 25 do 40 ng/ml.

Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.

- Obniżone stężenie witaminy D: zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 2 miesiące.
- Niedobór witaminy D: zaleca się rozpoczęcie stosowania od jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 4 miesiące.
- Jako leczenie wspomagające osteoporozy u pacjentów z niedoborem witaminy D, zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 3–4 miesiące.

W populacjach, w których występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D, konieczne może być zastosowanie większych dawek lub stosowanie przez dłuższy czas po zweryfikowaniu stopnia niedoboru, przeprowadzając badanie laboratoryjne i regularnie monitorując stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy:

- Osteodystrofia nerkowa: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na tydzień lub na dwa tygodnie.
- Choroba kości spowodowana kortykosteroidami: jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc.
- Pacjenci z większymi niedoborami witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania: ponowne przyjęcie dawki początkowej tydzień po rozpoczęciu leczenia, a następnie jedna kapsułka raz na miesiąc przez cztery miesiące, monitorując stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu. W zależności od stężenia konieczne może być zwiększenie dawki lub częstości podawania. Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w pożądanym zakresie, należy przerwać leczenie lub rozłożyć w czasie dawkowanie.

Zasadniczo, dawkę należy zmniejszyć po ustąpieniu objawów, ponieważ zapotrzebowanie na analogi witaminy D zwykle maleje po poprawie stanu kości.

Należy sprawdzić stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy po 3 miesiącach suplementacji, aby potwierdzić, że mieści się w pożądanym lub preferowanym zakresie (30–60 ng/ml). Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w tym zakresie, należy przerwać leczenie lub zmniejszyć częstość stosowania.

Dzieci i młodzież

U dzieci zaleca się stosowanie innych postaci zawierających mniejszą dawkę.

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułkę można przyjmować z wodą, mlekiem lub sokiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy $>10,5$ mg/dl), hiperkalciuria (zwiększone wydalenie wapnia z moczem).
- Kamica wapniowa.
- Hiperwitaminoza D.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zapotrzebowanie na witaminę D u pacjenta. Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, dodatkowo do stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu, należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia i fosforu w dobowej zbiórce moczu. Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów oraz kiedy pacjent otrzymuje leczenie podtrzymujące, należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25-hydroksykalcyferolu i wapnia w surowicy.
- Niewydolność wątroby lub dróg żółciowych: W przypadku niewydolności wątroby wchłanianie kalcyfediolu może okazać się niemożliwe ze względu na brak produkcji soli kwasów żółciowych.
- Upośledzenie czynności nerek: Stosować z zachowaniem ostrożności. Stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w surowicy oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do kalcytriolu odbywa się w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może nastąpić bardzo istotne zmniejszenie działania farmakologicznego.
- Niewydolność serca: Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy stale monitorować stężenie wapnia w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, ponieważ może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca. Na początku leczenia zaleca się oznaczanie stężenia dwa razy w tygodniu.
- Niedoczynność przytarczyc: 1 alfa hydroksylaza jest aktywowana przez hormon przytarczycowy. W związku z tym, niedoczynność przytarczyc może spowodować zmniejszenie aktywności kalcyfediolu.
- Kamienie nerkowe: Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu, konieczne może być zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii.
- Niektóre choroby zmniejszają zdolność jelit do wchłaniania witaminy D, jak w przypadku zespołu złego wchłaniania lub choroby Crohna.
- Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniakową: Stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ schorzenia te mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości na działanie witaminy D jak również do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu.

- Pacjentów i ich rodziny i(lub) opiekunów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych:
Oznaczanie stężenia cholesterolu: kalcyfediol może wpływać na metodę Zlatkis Zak, prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do produkcji cholekalcyferolu z jej prekursora czyli 7-dehydrocholesterolu, mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych, zmiany w czynności nerek lub zaburzenia trawienia, które zmniejszają wchłanianie witaminy D.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 1% etanolu (alkohol), co odpowiada 4,98 mg na kapsułkę.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne, ponieważ zawiera żółcień pomarańczową (E110). Może powodować astmę, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- **Fenytoina, fenobarbital, prymidon** i inne induktory enzymów: Induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, powodując jego metabolizm w wątrobie. Z tego względu podczas stosowania kalcyfediolu z lekami przeciwpadaczkowymi, które są induktorami CYP3A4, zwykle zaleca się monitorowanie stężenia 25-OH-D w osoczu, aby rozważyć możliwość suplementacji.
- **Glikozydy nasercowe:** Kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca.
- Produkty lecznicze, które zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu, takie jak **cholestyramina, kolestypol lub orlistat** mogą powodować zmniejszenie jego działania. Zaleca się dawkowanie tych produktów leczniczych i suplementów witaminy D w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- **Parafina i oleje mineralne:** Ze względu na rozpuszczalność kalcyfediolu w tłuszczach, produkt może rozpuścić się w parafinie, co może spowodować zmniejszenie wchłaniania jelitowego. Zaleca się stosowanie innych typów środków przeczyszczających lub co najmniej dawkowanie w odstępach czasu.
- **Diuretyki tiazydowe:** Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D.
- Niektóre antybiotyki, takie jak **penicylina, neomycyna i chloramfenikol** mogą nasilać wchłanianie wapnia.
- **Środki wiążące fosforany takie jak sole magnezu:** Ponieważ witamina D wpływa na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, może wystąpić hipermagnezemia. Dawkę środków wiążących fosforany należy dostosować w oparciu o stężenie fosforanów w surowicy.

- **Werapamil:** Niektóre badania wykazują potencjalne hamowanie działania przeciwdławicowego ze względu na antagonistyczny charakter ich działań.
- **Witamina D:** Należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii.
- **Suplementy wapnia:** Należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń.
- **Kortykosteroidy:** Neutralizują działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Należy brać pod uwagę jedzenie wzbogacone w witaminę D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny.

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 kalcyfediol 0,266 mg kapsułki miękkie nie stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Kalcyfediol przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Spożywanie 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kalcyfediol w kapsułkach nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), ale czasem są umiarkowanie istotne.

Najbardziej istotne działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza gdy ma to miejsce podczas stosowania dużych dawek wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia:

Zaburzenia endokrynologiczne:

Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, hiperkalcemia.

Zaburzenia układu nerwowego:

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, drażliwość.

Zaburzenia oka:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt i zapalenie spojówek ze zwapnieniem rogówki.

Zaburzenia serca:

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zwiększone stężenie wapnia może prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz (SGOT i SGPT).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Objawy hiperkalcemii są następujące: nefrokalcynoza i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Objawy hiperkalcemii na późniejszym etapie są następujące: nieżyt nosa, świąd, hipertermia, spadek libido.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Stosowanie witaminy D w dużych dawkach lub przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkalciurię, hiperfosfatemię i niewydolność nerek. Jako wczesne objawy przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość.

Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyt nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynoza, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, anemia, zapalenie spojówek ze zwapnieniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychotyczne; stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasicią mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca.

W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca.

Przyjmuje się, że stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz.

Leczenie:

Leczenie przedawkowania kalcyfediolu:

1. Odstawienie leczenia (kalcyfediolem) i dowolnym suplementem wapnia.
2. Stosowanie się do diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać steroidy i wymusić diurezę, stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid.
3. Jeśli spożycie produktu miało miejsce w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia.

Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle odwracalne. Jednak, wapnienie przerzutowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i analogi, kod ATC: A11CC06

Mechanizm działania

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: D2 (ergokalcyferol) i D3 (cholekalcyferol). Witamina D3 jest syntetyzowana w skórze pod wpływem wystawienia na światło słoneczne (promieniowanie ultrafioletowe) i jest uzyskiwana z pokarmu. Witamina D3 musi przejść dwuetapowy proces metaboliczny, aby stać się aktywna. Pierwszy etap odbywa się we frakcji mikrosomalnej w wątrobie, gdzie witamina D poddawana jest hydroksylacji w pozycji 25 (25-hydroksycholekalcyferol lub kalcyfediol). Drugi etap odbywa się w nerkach, gdzie powstaje 1,25-dihydroksycholekalcyferol lub

kalcytriol w wyniku aktywności enzymu 1-hydroksylazy 25-hydroksycholekalcyferolu. Przekształcenie do 1,25-hydroksycholekalcyferolu jest regulowane przez jego stężenie, przez stężenie hormonu przytarczyc (PTH) i stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Istnieją również inne metabolity o nieznannej funkcji. 1,25-dihydroksycholekalcyferol jest transportowany z nerek do tkanek docelowych (jelita, kości i ewentualnie do nerek i przytarczyc), wiążąc się z określonymi białkami osocza.

Działanie farmakodynamiczne

Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach i polepsza prawidłowe kształtowanie się i mineralizację kości oraz działa na trzech poziomach:

Jelita: witamina D nasila wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim. Kości: kalcytriol nasila kształtowanie się kości, zwiększając stężenie wapnia i fosforanów oraz pobudzając działanie osteoblastów.

Nerki: kalcytriol nasila reabsorpcję kanalikową wapnia.

Przytarczycy: witamina D hamuje wydzielanie hormonu przytarczyc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kalcyfediol lub 25-hydroksycholekalcyferol, jako analog witaminy D, jest dobrze wchłaniany w jelitach, jeśli wchłanianie tłuszczu jest prawidłowe, za pośrednictwem chylomikronów, głównie w środkowej części jelita cienkiego. Około 75–80% jest wchłaniane za pośrednictwem tego procesu.

Dystrybucja

Kalcyfediol to główna krążąca we krwi postać witaminy D. Stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zaopatrzenie organizmu w witaminę D. U zdrowych osób zwykle jest to od 25 do 40 ng/ml (62,5 do 100 nmol/l). Po doustnym podaniu kalcyfediolu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 18 do 21 dni, a magazynowanie w tkance tłuszczowej jest mniej istotne niż w przypadku witaminy D, ze względu na jego mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. Kalcyfediol jest magazynowany w tkance tłuszczowej i mięśniach przez dłuższy czas.

Eliminacja

Kalcyfediol jest głównie wydalany z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potwierdzono, że duże dawki witaminy D (4 do 15 razy przekraczające dawkę zalecaną u ludzi) są rakotwórcze u zwierząt, ale przeprowadzono niewiele badań z udziałem ludzi. Witamina D może spowodować hiperkalcemię u kobiet w ciąży, co może prowadzić do nadzastawkowego zwężenia aorty, retinopatii i opóźnienia w rozwoju u dzieci i noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etanol, bezwodny
Trójglicerydy średniołańcuchowe
Żelatyna
Glicerol Sorbitol (70%) (E420)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie przechowywać w lodówce

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest zapakowany w blistry Al-Al lub blistry PVC/PVDC-Al zawierające 5 lub 10 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta: Kalcyfediol 0,266 mg kapsułki miękkie

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym] 0,266 mg kapsułki miękkie

Kalcyfediol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

19. Co to jest lek [do uzupełnienia na szczelblu krajowym] i w jakim celu się go stosuje
20. Informacje ważne przed przyjęciem leku [do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
21. Jak przyjmować lek [do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
22. Możliwe działania niepożądane
23. Jak przechowywać lek [do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
24. Zawartość opakowania i inne informacje

5. Co to jest lek [do uzupełnienia na szczelblu krajowym] i w jakim celu się go stosuje

Lek zawiera witaminę D w postaci kalcyfediolu, która jest stosowana do leczenia niedoboru witaminy D i powiązanych z tym problemów, w sytuacjach gdy konieczne jest rozpoczęcie leczenia od dużych dawek lub rozłożenie go w czasie. Witamina D przyczynia się między innymi do zwiększenia wchłaniania wapnia w organizmie.

Lek [do uzupełnienia na szczelblu krajowym] stosuje się:

U dorosłych:

W leczeniu niedoboru witaminy D, w przypadkach gdzie konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy pożądane jest podawanie rozłożone w czasie, jak w poniższych sytuacjach:

- jako leczenie wspomagające osteoporozy,
- u pacjentów z zespołem złego wchłaniania (trudności z wchłanianiem składników odżywczych),
- osteodystrofia (choroba kości) lub brak wapnia u pacjentów z niewydolnością nerek,
- choroby kości spowodowane kortykosteroidami (środki przeciwzapalne stosowane w różnych schorzeniach).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [do uzupełnienia na szczepku krajowym]

Kiedy nie przyjmować leku [do uzupełnienia na szczepku krajowym]:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na kalcyfediol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma hiperkalcemię (stężenie wapnia we krwi $>10,5$ mg/dl) lub hiperkalciurię (duże stężenie wapnia w moczu).
- Jeśli pacjent cierpi na kamicę wapniową.
- Jeśli u pacjenta zdiagnozowano hiperwitaminozę D (nadmierna ilość witaminy D w organizmie).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [do uzupełnienia na szczepku krajowym] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy przekraczać zalecanej dziennej dawki suplementów witaminy D, takich jak ten lek, ponieważ może to prowadzić do zatrucia (patrz punkt 3, paragraf *Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku* [do uzupełnienia na szczepku krajowym]).

- Podczas przyjmowania leku lub przed rozpoczęciem jego przyjmowania, lekarz może zlecić badania krwi lub moczu, aby sprawdzić stężenie wapnia, fosforu oraz inne parametry.
- U niektórych pacjentów z chorobą wątroby działanie leku może być osłabione.
- Pacjenci z chorobą nerek wymagają specjalnej opieki i muszą być monitorowani przez lekarza przeprowadzającego regularne badania laboratoryjne.
- Pacjenci z chorobą serca wymagają specjalnej opieki i muszą być często monitorowani przez lekarza sprawdzającego stężenie wapnia we krwi, zwłaszcza osoby przyjmujące glikozydy nasercowe (patrz w tym punkcie paragraf *Lek* [do uzupełnienia na szczepku krajowym] *a inne leki*).
- Jeśli pacjent ma niedoczynność przytarczyc (zmniejszone działanie hormonu przytarczyc), lek może być mniej aktywny.
- Jeśli u pacjenta występuje skłonność do tworzenia się kamieni nerkowych zawierających wapń, lekarz powinien monitorować stężenie wapnia we krwi.
- U pacjentów unieruchomionych od dłuższego czasu konieczne może być zmniejszenie dawki tego leku.
- Niektóre choroby jelit mogą zmniejszać zdolność wchłaniania witaminy D (np. choroby charakteryzujące się częstym występowaniem biegunki).
- Pacjenci z sarkoidozą (choroba przejawiająca się powstawaniem guzków, zwykle na skórze), gruźlicą lub inną chorobą przejawiającą się powstawaniem guzków powinni zachować szczególną ostrożność przyjmując ten lek, ponieważ są bardziej narażeni na działania niepożądane podczas przyjmowania

dawek mniejszych niż zalecane. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby kontrolować stężenie wapnia we krwi i moczu.

- Lekarz musi poinformować pacjenta i jego rodzinę i(lub) opiekunów o znaczeniu przyjmowania przepisanej przez lekarza dawki i stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: pacjent powinien poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku, w przypadku przeprowadzania badań diagnostycznych (w tym badania krwi, moczu, skóry z użyciem alergenów, itp.), ponieważ lek może wpływać na wyniki tych badań. Na przykład w przypadku badania cholesterolu.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży zaleca się stosowanie innych postaci zawierających mniejszą dawkę.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D, między innymi ze względu na zmniejszoną zdolność skóry do przekształcania witaminy D w jej aktywne postacie lub mniejsze wystawienie na działanie promieni słonecznych. Pacjenci powinni przyjmować lek pod nadzorem lekarza.

Lek [do uzupełnienia na szczepku krajowym] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie tego leku. Z drugiej strony lek [do uzupełnienia na szczepku krajowym] lub kalcyfediol, jego składnik czynny, może wpływać na skuteczność innych, jednocześnie przyjmowanych leków. W związku z powyższym może wchodzić w interakcje z poniższymi lekami:

- Leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak fenytoina, fenobarbital i prymidon) oraz inne leki indukujące enzymy (wpływają na zmniejszenie działania leku Hidroferol).
- Leki na serce i(lub) nadciśnienie i glikozydy nasercowe, diuretyki tiazydowe lub werapamil.
- Cholestyramina, kolestypol (na cholesterol) lub orlistat (na otyłość). Stosowanie tych leków i kalcyfediolu powinno odbywać się w odstępach wynoszących co najmniej 2 godziny.
- Olej mineralny lub parafina (środki przeczyszczające): zaleca się stosowanie innego typu środka przeczyszczającego lub przyjmowanie leków w pewnym odstępie czasu.
- Niektóre antybiotyki (takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol).
- Sole magnezu.
- Inne produkty z witaminą D.
- Suplementy wapnia.
- Kortykosteroidy (leki przeciwzapalne).

[do uzupełnienia na szczepku krajowym] z jedzeniem i piciem

Niektóre są wzbogacone o witaminę D. Należy to brać pod uwagę, ponieważ ich działanie zostanie dodane do działania tego leku i w związku z tym może okazać się nadmierne.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przyjmować tego leku w okresie ciąży.

Nie przyjmować tego leku w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

[do uzupełnienia na szczepku krajowym] nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

[do uzupełnienia na szczepku krajowym] zawiera etanol, sorbitol (E-420) i żółcień pomarańczową (E-110).

Lek zawiera 1% etanolu (alkohol), ta niewielka ilość odpowiada 4,98 mg na kapsułkę.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne, ponieważ zawiera żółcień pomarańczową (E110). Może powodować astmę, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

3. Jak przyjmować lek [do uzupełnienia na szczepku krajowym]

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować większej ilości leku ani częściej niż przepisał to lekarz (raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc). W przeciwnym wypadku zwiększa się ryzyko przedawkowania.

Dawki różnią się w zależności od pacjenta i wskazań. Lekarz powinien regularnie monitorować stężenie wapnia i witaminy D, zwykle przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu.

W zależności od wskazania, dawka zwykle zostanie zmniejszona lub rozłożona w czasie po złagodzeniu objawów lub ustąpieniu niedoboru witaminy D.

Zalecane dawki są następujące:

Dorośli

Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc.

- Obniżone stężenie witaminy D: zaleca się stosowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 2 miesiące.
- Niedobór witaminy D: zaleca się rozpoczęcie stosowania od jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 4 miesiące.
- Jako leczenie wspomagające osteoporozy u pacjentów z niedoborem witaminy D, zaleca się stosowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 3–4 miesiące.

W niektórych populacjach występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D i dlatego konieczne może być zastosowanie większych dawek lub stosowanie przez dłuższy czas, pod warunkiem, że lekarz uzna to za odpowiednie, w zależności od stopnia niedoboru po przeprowadzeniu właściwych badań krwi, a następnie regularnych kontroli tych stężeń:

- Osteodystrofia nerkowa: zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na tydzień lub na dwa tygodnie.
- Choroby kości spowodowane kortykosteroidami: zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc.
- U pacjentów z większymi niedoborami witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania należy powtórzyć przyjęcie dawki początkowej tydzień po rozpoczęciu leczenia (jedna kapsułka), a następnie przyjmować jedną kapsułkę raz na miesiąc przez cztery miesiące, monitorując stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu. W zależności od stężenia konieczne może być zwiększenie dawki lub częstości podawania. Po ustabilizowaniu się wartości stężenia w pożądanym zakresie, należy przerwać leczenie lub rozłożyć w czasie dawkowanie.

Podanie doustne

W przypadku wrażenia, że działanie leku jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku [do uzupełnienia na szczepku krajowym]

Przyjęcie większej dawki leku niż przepisana przez lekarza (przedawkowanie) i(lub) przyjmowanie leku przez długi czas może spowodować hiperkalcemię (duże stężenie wapnia we krwi) i pojawienie się fosforanów w moczu i krwi, co może prowadzić do niewydolności nerek. Niektóre objawy toksyczności mogą pojawić się wcześniej, a inne wystąpią na późniejszym etapie. Do początkowych objawów należą:

osłabienie, zmęczenie, ból głowy, utrata apetytu, suchość w jamie ustnej, zaburzenia trawienia takie jak wymioty, skurcze jamy brzusznej, zaparcie lub biegunka, zwiększone pragnienie, zwiększona częstość oddawania moczu, ból mięśni. Niektóre z objawów, które wstępują później to: świąd, utrata masy ciała, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia nerek, nietolerancja na światło słoneczne, zapalenie spojówek, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększona aktywność transaminaz, zapalenie trzustki, zwapnienie (osady soli wapnia) naczyń krwionośnych i innych tkanek, takich jak ścięgna i mięśnie, podwyższone ciśnienie krwi, zaburzenia psychiczne, nieregularne bicie serca. Objawy przedawkowania zwykle stają się mniej nasilone lub ustępują po przerwaniu leczenia, ale w przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić niewydolność nerek lub serca.

Pominięcie przyjęcia leku [do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, a następnie wrócić do regularnego schematu dawkowania.

Przerwanie przyjmowania leku [do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zwykle występują niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób). Jednak istotne działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku nadmiernego lub dłuższego leczenia niż przepisane przez lekarza, co może spowodować hiperkalcemię (podwyższone stężenie wapnia we krwi).

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej (uczucie skurczy w jelitach), jadłowstręt (utrata apetytu).

W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii (podwyższone stężenie wapnia) może wystąpić osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy i drażliwość.

W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

W przypadku hiperkalcemii może wystąpić ból kości i mięśni oraz mogą pojawić się zwapnienia (osady wapnia) tkanek miękkich. Ponadto, może wystąpić nefrokalcynoza (tworzenie się osadów wapnia w nerkach), upośledzenie czynności nerek z wielomoczem (zwiększone pragnienie), nykturią (oddawanie moczu w nocy) i białkomoczem (obecność białka w moczu).

W rzadkich przypadkach (może wystąpić u 1 na 1 000 osób) w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt (nadwrażliwość oczu na światło) i zapalenie spojówek ze zwapnieniami (osady wapnia) rogówki.

Do innych działań niepożądanych należą: nieżyt nosa (katar), świąd, hipertermia (gorączka) i spadek libido (pociąg seksualny). Zapalenie trzustki. Zwiększenie stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria (albumina w moczu), hipercholesterolemia (zwiększone stężenie cholesterolu we krwi) i hiperkalcemia (zwiększone stężenie wapnia we krwi).

W przypadku dużego stężenia wapnia we krwi może wystąpić zwiększenie aktywności transaminaz (SGOT i SGPT).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek [do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek [do uzupełnienia na szczeblu krajowym]**

- Substancją czynną leku jest kalcyfediol. Każda kapsułka zawiera 0,266 mg kalcyfediolu (równowartość 15 960 j.m. witaminy D).
- Pozostałe składniki to: etanol bezwodny, trójglicerydy średniołańcuchowe, a do składników kapsułki należą: żelatyna, glicerol, sorbitol (E420), tytanu dwutlenek (E171) i żółcień pomarańczowa (E110).

Jak wygląda lek [do uzupełnienia na szczeblu krajowym] i co zawiera opakowanie

Lek [do uzupełnienia na szczeblu krajowym] to pomarańczowe, owalne miękkie żelatynowe kapsułki zawierające przejrzysty płyn o niskiej lepkości i niezawierający cząsteczek zapakowane w blistry Al-Al lub blistry PVC/PVDC-Al zawierające 5 lub 10 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel.}

{faks}

{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<{Nazwa Państwa Członkowskiego}><{Nazwa produktu medycznego}>

<{Nazwa Państwa Członkowskiego}><{Nazwa produktu medycznego}>

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Załącznik 3 – Ogólnościowy status dopuszczenia do obrotu w poszczególnych krajach (w tym EOG)

Dla każdego produktu uwzględnionego w planie RMP należy podać:

A3.1 Status licencji w EOG

Kraj	Aktualny status licencji	Data obowiązywania licencji ¹	Data pierwszego wprowadzenia do obrotu w danym kraju	Nazwa(-y) handlowa(-e)	Uwagi
Hiszpania	Zatwierdzono	30/07/1981		HIDROFEROL 0,1 mg/ml krople doustne, roztwór	
Hiszpania	Zatwierdzono	01/10/1977		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Hiszpania	Zatwierdzono	29/10/76		HIDROFEROL CHOQUE 3 mg roztwór doustny	
Hiszpania	Zatwierdzono	05/08/2015		HIDROFEROL 0,266 mg kapsułki miękkie	

¹ Wpisać datę najnowszej zmiany w statusie licencji: np. data zatwierdzenia lub data zawieszenia

A3.2 Status licencji w pozostałych krajach świata

Kraj	Aktualny status licencji	Data obowiązywania licencji ¹	Data pierwszego wprowadzenia do obrotu w danym kraju	Nazwa(-y) handlowa(-e)	Uwagi
Ekwador	Zatwierdzono	16/04/2007		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Kostaryka	Wycofano	03/10/2005		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Salwador	Wycofano	17/05/2015		HIDROFEROL 0,266 mg	

Kraj	Aktualny status licencji	Data obowiązywania licencji ¹	Data pierwszego wprowadzenia do obrotu w danym kraju	Nazwa(-y) handlowa(-e)	Uwagi
				roztwór doustny	
Gwatemala	Wycofano	09/08/2010		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Honduras	Wycofano	25/04/2011		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Nikaragua	Wycofano	27/01/2010		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Panama	Wycofano	12/07/2010		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Paragwaj	Wycofano	04/04/2008		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	
Dominikana	Wycofano	28/06/2015		HIDROFEROL 0,266 mg roztwór doustny	

Załącznik 4 – Streszczenie programu trwających i zakończonych badań klinicznych

Nie dotyczy.

Załącznik 5 – Streszczenie programu trwających i zakończonych badań farmakoepidemiologicznych

Nie dotyczy.

Załącznik 6 – Protokoły proponowanych i trwających badań kategorii 1-3 z sekcji „Tabela podsumowująca dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” w części III planu RMP

Nie dotyczy.

**Załącznik 7 – Formularze obserwacji poszczególnych zdarzeń
niepożądanych**

Nie dotyczy.

Załącznik 8 – Protokoły proponowanych i trwających badań wymienionych w Części IV planu RMP

Nie dotyczy.

Załącznik 9 – Nowo udostępnione raporty z badań wymienionych w Częściach III i IV planu RMP

Nie dotyczy.

Załącznik 10 – Szczegółowe informacje nt. proponowanych dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

Załącznik 11 – Wzorcowe przykłady proponowanych dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

Załącznik 12 – Inne dane pomocnicze (w tym materiały referencyjne)

Aloia JF, Africam Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox, Am J Clin Nutr 2008; 88: 545s-550S.

Bebel Stargave M., J treasure, D.L. McKee. Herb, nutrient and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. Elsevier Health Sciences; 2008.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Farmacos durante el embarazo y la lactancia. Lippincott Williams & Wilkins. 8th Edition; 2009.

Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. Endocrinol Nutr. 2009 Apr;56(4):164-9. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70980-5.

Castro JP, Penckofer S. The role of vitamin D in the health of Hispanic adults with diabetes. Hisp Health Care Int. 2014;12(2):90-8. doi: 10.1891/1540-4153.12.2.90.

De Rui M, Toffanello ED, Veronese N, Zambon S, Bolzetta F, Sartori L, Musacchio E, Corti MC, Baggio G, Crepaldi G, Perissinotto E, Manzato E, Sergi G. Vitamin D deficiency and leisure time activities in the elderly: are all pastimes the same? PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94805. doi: 10.1371/journal.pone.0094805. eCollection 2014.

Diem K, Lentner C. Documenta Geigy Scientific Tables. 7th ed. Bazylea, Szwajcaria: Ciba-Geigy, 1975.

Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ5, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. Mayo Clin Proc. 2015;90:577-86.

FEDIOL-00113/BE Study: A randomized, two-stage, two-sequence, two-period, crossover clinical trial to compare bioavailability of oral calcifediol 0.266 mg soft gelatin capsules with hidroferol® 0.266 mg oral solution ampoules after single dose administration to healthy volunteers under fasting conditions, Pharmacology and Therapeutics Department School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid, Clinical Pharmacology Service. Hospital Universitario La Paz. Madrid – Spain. Final Report. July 2014

Friedman WF, Roberts WC. Vitamin D and the supravulvar aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. Circulation. 1966 Jul;34(1):77-86.

Gascon-Barre M, Côte MG. Efectos of phenobarbital and diphenylhydantoina on aute vitamin D toxicity in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978;43:125-135.

González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, Hernández D, Oliveira G, Rojo G, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martín E, Menéndez E, Soriguer F. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. Eur J Clin Nutr. 2011 Mar;65(3):321-8. doi: 10.1038/ejcn.2010.265.

Gröber U and Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism Dermatoendocrinol;2012, 4: 158–166.

Harrington J, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui A, Roth DE. Vitamin D and fetal-neonatal calcium homeostasis: findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation. Pediatr Res. 2014 Sep;76(3):302-9. doi: 10.1038/pr.2014.83.

Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. Br J Nutr. 2013 Nov 14;110:1611-6.

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr. 2007;85:6-18.

Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al Alwan I. Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Sep;24(5):938-41.

Iñaki F. Trocóniz, Modelado Farmacocinético Poblacional de Calcifediol tras administración por vía oral en solución, en ampollas o en cápsulas de gelatina blanda de dosis única de 0.532 mg a voluntarios sanos. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra. Informe Final, 2014

Estudio de simulación comparando la exposición a calcifediol entre las formulaciones de solución en ampollas y cápsula blanda a diferentes regimens de dosificación multiple.

Jiang Y, Wan Y, Zhao I. Metastatic calcification within bone. The main cause of osteosclerosis in hypervitaminosis D3. Radiological and pathological correlation. Invest. Radiol. 1990;25:1188-1196.

Joshi K, Bhatia V. Vitamin D treatment and toxicity: primum non nocere. Indian Pediatr. 2014 Jan;51(1):64.

Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2013 Jun;18(2):45-54. Epub 2013 Jun 30.

Lambert AA, Drummond MB, Mehta SH, Brown TT, Lucas GM, Kirk GD, Estrella MM. Risk Factors for Vitamin D Deficiency among HIV-Infected and Uninfected Injection Drug Users. PLoS One. 2014 Apr 22;9(4):e95802. doi: 10.1371/journal.pone.0095802. eCollection 2014.

Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. Int J Health Sci (Qassim). 2013 Nov;7(3):267-75.

Melamed ML, Kumar J. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in the pediatric populations: prevalence and clinical outcomes. Ped Health. 2010 Feb;4(1):89-97.

Morrissey RL, Cohn RM, Empson RN, Greene HL, Taunton OD, Ziparim ZZ. Relative toxicity and metabolic effects of colecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chicks. J.Nutrition. 1977;107:1027-1034. Parfitt AM. The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. Studies in patients with hypoparathyroidism. J Clin Invest. 1972 Jul;51(7):1879-88.

Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr. 2016

Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, Martínez-Cambor P, García-Hernández I, Prieto B, Pallavicini Z. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. J Pediatr (Rio J). 2014 Mar-Apr;90(2):135-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.004.

Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. Nutr Clin Pract. 2013;28:194-208.

Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. Journal of Perinatology 2011; 31, 449–459. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. Pediatrics. 2001;108:E6.

Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes of the Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997. (Uncorrected proofs.)

Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M, Collins R, Clarke R. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. Eur Heart J. 2013 May;34(18):1365-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehs426.

Trummer O, Pilz S, Hoffmann MM, Winkelmann BR, Boehm BO, März W, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, Renner W. Vitamin D and mortality: a Mendelian randomization study. Clin Chem. 2013 May;59(5):793-7. doi: 10.1373/clinchem.2012.193185.

Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014 Jun 5;40(1):54.

Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1132-41. doi: 10.1210/jc.2013-3655.

Leioa, 16th March, 2017



ISABEL EGUIDAZU URRUTICOECHEA
Regulatory Affairs Director
FAES FARMA, S.A.
ieguidazu@faes.es