

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Vigantol®; 20000 i.j./mL; oralne kapi, rastvor

INN: holekalciferol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL Vigantol oralnih kapi, rastvora (40 kapi) sadrži 0,5 mg holekalciferola, što odgovara 20000 i.j. vitamina D (1 kap sadrži približno 500 i.j.)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, rastvor.

Bistar, slabo žućkast, viskozan, uljani rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Profilaksa rahitisa kod dece i odraslih
- Profilaksa deficijencije vitamina D u oboljenjima sa prepoznatim rizikom kod inače zdravih osoba koje nemaju poremećaje resorpcije kod dece i odraslih
- Prateća terapija kod osteoporoze kod odraslih
- Profilaksa rahitisa kod prevremeno rođenih beba
- Profilaksa deficita vitamina D pri prepoznatom riziku kod malapsorpcije kod dece i odraslih
- Terapija rahitisa i osteomalacije kod dece i odraslih
- Terapija hipoparatiroidizma kod odraslih

#### 4.2. Doziranje i način primene

- Profilaksa rahitisa: 1 kap leka Vigantol (odgovara približno **0,0125 mg** ili **500 i.j.** vitamina D) dnevno
- Profilaksa deficita vitamina D pri prepoznatom riziku kod inače zdravih osoba koje nemaju poremećaje resorpcije: 1 kap leka Vigantol (odgovara približno **0,0125 mg** ili **500 i.j.** vitamina D) dnevno
- Prateća terapija kod osteoporoze: 2 kapi leka Vigantol (odgovara približno **0,025 mg** ili **1000 i.j.** vitamina) dnevno
- Profilaksa rahitisa kod prevremeno rođenih beba: doziranje mora da odredi lekar. Uobičajeno doziranje je 2 kapi leka Vigantol (odgovara približno **0,025 mg** ili **1000 i.j.** vitamina D) dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5)
- Profilaksa deficijencije vitamina D pri prepoznatom riziku kod malapsorpcije: doziranje mora da odredi lekar. Uobičajeno doziranje je 6-10 kapi leka Vigantol (odgovara približno **0,075 mg** ili **3000 i.j.** do **0,125 mg** ili **5000 i.j.** vitamina D) dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5)
- Profilaksa deficijencije vitamina D kod novorođenčadi i male dece: doziranje mora da odredi lekar u zavisnosti od prirode i težine stanja. Uobičajeno doziranje je 2-10 kapi leka Vigantol (odgovara

približno **0,025 mg** ili **1000 i.j.** do **0,125 mg** ili **5000 i.j.** vitamina D) dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5)

- Profilaksa deficijencije vitamina D kod odraslih osoba: doziranje mora da odredi lekar u zavisnosti od prirode i težine stanja. Uobičajeno doziranje je 2-10 kapi leka Vigantol (odgovara približno **0,025 mg** ili **1000 i.j.** do **0,125 mg** ili **5000 i.j.** vitamin dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5)
- Terapija hipoparatiroidizma: preporučeni raspon doze je 10000 do 200000 i.j. vitamina D dnevno. U zavisnosti od koncentracije kalcijuma u serumu, dnevna doza je 20-40 kapi leka Vigantol (što odgovara 10000 – 20000 i.j. vitamina D). Ukoliko je neophodna veća doza, preporučuje se terapija farmaceutskim oblicima koji sadrže veće doze.

Tokom dugotrajne terapije lekom Vigantol neophodno je redovno praćenje koncentracije kalcijuma u serumu i urinu kao i provera funkcije bubrega određivanjem koncentracije kreatinina u serumu. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi u skladu sa koncentracijom kalcijuma u serumu (videti odeljke 4.4 i 4.5).

### **Trajanje terapije i način primene:**

#### **Profilaksa rahitisa kod dece**

Lek Vigantol davati deci od navršene dve nedelje do kraja prve godine života. Primena se preporučuje i tokom druge godine života deteta, naročito tokom zimskih meseci.

Kapi treba dodati u kafenu kašiku vode, mleka ili hrane za decu. Ako se kapi dodaju u bočicu ili kašicu treba voditi računa da dete potpuno pojede obrok, jer u suprotnom neće biti uneta puna doza. Kapi treba dodati u kuvanu i prethodno ohlađenu hranu.

#### **Starija deca i odrasli**

Starija deca i odrasli treba da uzimaju kapi u kafenoj kašičici punoj tečnosti.

Trajanje terapije zavisi od toka oboljenja.

Terapiju rahitisa i osteomalacije indukovane nedostatkom vitamina D treba sprovoditi tokom jedne godine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Vigantol se ne sme koristiti kod:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu holekalciferol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6,
- hiperkalcemije i/ili hiperkalciurije.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Ukoliko je u terapiju uključen i neki drugi lek koji sadrži vitamin D, treba preispitati doziranje leka Vigantol. Dodatne suplemenate koji sadrže vitamin D ili kalcijum treba davati pod lekarskim nadzorom uz stalno praćenje koncentracije kalcijuma u serumu i urinu.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom tokom terapije lekom Vigantol treba pratiti njegov uticaj na metabolizam kalcijuma i fosfata.

Lek Vigantol ne treba davati pacijentima sa predispozicijom stvaranja kamena u bubrežima.

Lek Vigantol treba davati sa posebnom pažnjom pacijentima sa poremećajem u eliminaciji kalcijuma i fosfata urinom, pacijentima koji su na terapiji derivatima benzotiadiazna i kod nepokretnih pacijenata (zbog postojećeg rizika od hiperkalcemije i hiperkalciurije). Kod ovih pacijenata treba pratiti koncentracije kalcijuma u plazmi i urinu.

Potreban je oprez i pri primeni leka Vigantol kod pacijenata sa sarkoidozom zbog postojećeg rizika od konverzije vitamina D u njegov aktivni metabolit. Kod ovih pacijenata treba pratiti koncentracije kalcijuma u plazmi i urinu.

Lek Vigantol ne treba davati kod pseudohipoparatiroidizma, s obzirom na to da potrebe za vitaminom D mogu biti redukovane usled faza normalne osetljivosti na vitamin D, uključujući rizik od produženog predoziranja. U ovakvim slučajevima, preporučuje se primena vitamina D čija se doza može bolje regulisati.

#### **Dnevna doza veća od 500 i.j.**

Tokom dugotrajne terapije lekom Vigantol, koncentracije kalcijuma u serumu i urinu treba pažljivo pratiti, a funkciju bubrega proveravati određivanjem serumskog kreatinina. Ove provere su naročito značajne kod starijih pacijenata i kod istovremene terapije kardiotioničnim glikozidima ili diureticima. U slučaju hiperkalcemije ili znakova oštećenja funkcije bubrega, dozu treba smanjiti ili prekinuti terapiju. Preporuka je da se doza smanji ili prekine terapija ukoliko koncentracija kalcijuma u urinu pređe 7,5 mmol/24 sata (300 mg/ 24 sata).

#### **Dnevna doza veća od 1000 i.j.**

Tokom dugotrajne terapije sa dnevnom dozom koja je veća od 1000 i.j., vitamina D, vrednosti kalcijuma u serumu treba pažljivo pratiti.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Fenitoin ili barbiturati: koncentracija 25(OH)D u plazmi može biti smanjena, a ubrzan metabolizam do inaktivnog metabolita.

Tiazidni diuretici: mogu dovesti do hiperkalcemije zbog smanjene eliminacije kalcijuma putem bubrega. Zbog toga treba tokom dugotrajne terapije pratiti koncentracije kalcijuma u plazmi i urinu.

Glukokortikoidi: istovremena primena može uticati na dejstvo vitamina D.

Digitalis (kardiotionični glikozidi): oralna primena vitamina D može povećati delovanje i toksičnost digitalisa povećanjem koncentracije kalcijuma (rizik od srčanih aritmija). Kod ovih pacijenata naophodno je praćenje EKG-a kao i koncentracije kalcijuma u plazmi i urinu. Isto se odnosi na koncentracije digoksina i digitoksina u plazmi.

Metaboliti ili analozi vitamina D (npr. kalcitriol): istovremena primena sa lekom Vigantol se preporučuje samo u retkim slučajevima. Neophodno je praćenje koncentracije kalcijuma u plazmi.

Rifampicin i izoniazid: može doći do ubrzanja metabolizma vitamina D, a time i do smanjenja njegove efikasnosti

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Odgovarajuća količina vitamina D je neophodna tokom trudnoće i dojenja.

#### **Dnevne doze do 500 i.j.:**

Pri ovakvom doziranju, do sada nisu zabeleženi nikakvi rizici.

Tokom trudnoće treba izbegavati dugotrajno predoziranje vitaminom D, jer to može da dovede do hiperkalcemije koja može kod deteta izazvati fizičku i mentalnu retardiranost, supralvalvularnu stenozu aorte i retinopatiju.

#### **Dnevne doze preko 500 i.j.:**

Lek Vigantol tokom trudnoće se sme uzimati samo ako je to jasno indikovano i samo ukoliko je apsolutno neophodno kako bi se eliminisala deficijencija. Predoziranje vitaminom D u trudnoći treba izbegavati, jer to može rezultirati hiperkalcemijom koja može kod deteta izazvati fizičku i mentalnu retardiranost, supralvalvularnu stenozu aorte i retinopatiju.

Vitamin D i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mleko. Predoziranje kod dece, na ovaj način, nije primećeno.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava je nepoznata, s obzirom da nisu sprovedena opsežnija klinička istraživanja koja bi omogućila ovakvu procenu.

##### Poremećaji metabolizma i ishrane

Hiperkalcemija i hiperkalciurija

##### Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalne smetnje kao što su zatvor, nadutost, mučnina, abdominalni bol ili diareja

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Reakcije preosetljivosti kao što su svrab, osip ili urtikarija

##### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

##### **a) Simptomi predoziranja**

Akutno i hronično predoziranje vitaminom D3 može dovesti do uporne i potencijalno opasne po život hiperkalcemije. Simptomi su nespecifični i uključuju srčanu aritmiju, žeđ, dehidraciju, adinamiju i poremećaj svesti. Dalje, hronično predoziranje može dovesti do taloženja kalcijuma u krvnim sudovima i tkivima.

##### **Dnevne doze do 500 i.j.:**

Dugotrajno predoziranje vitaminom D može dovesti do hiperkalcemije i hiperkalciurije. Izražena prekomerna upotreba tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do kalcifikacije parenhimatoznih organa.

##### **Dnevne doze preko 500 i.j.:**

Ergokalciferol (vitamin D2) i holekalciferol (vitamin D3) imaju relativno nizak terapijski indeks. Prag toksičnosti vitamina D je između 40000 i 100000 i.j. dnevno tokom 1-2 meseca kod odraslih osoba sa normalnom funkcijom paratiroidne žlezde. Odojčad i mala deca mogu biti osetljiva na mnogo niže koncentracije. Zbog toga, vitamin D ne treba primenjivati bez medicinskog nadzora.

Prevelika doza vodi do povećanja koncentracije fosfata u serumu i urinu kao i hiperkalcemijskog sindroma i, zbog toga, do taloženja kalcijuma u tkivima, pre svega u bubrezima (nefrolitijaza, nefrokalcinoza) i krvnim sudovima.

Simptomi trovanja nisu karakteristični i manifestuju se kao mučnina, povraćanje, u početku diareja, kasnije zatvor, gubitak apetita, umor, glavobolja, bol u mišićima, bol u zglobovima, slabost mišića, uporna pospanost, azotemija, polidipsija i poliurija i u krajnjem stadijumu, eksikoza. Tipične biohemijske analize uključuju hiperkalcemiju, hiperkalceuriju kao i povišena koncentracija serumskog 25-hidroksiholekalciferola.

## **b) Terapija predoziranja**

### **Dnevne doze do 500 i.j.**

Simptomi hroničnog predoziranja vitaminom D mogu zahtevati izazivanje diureze kao i primenu glukokortikoida i kalcitonina.

### **Dnevne doze preko 500 i.j.**

Predoziiranje zahteva terapiju hiperkalcemije koja je obično uporna i, u pojedinim slučajevima, ugrožava život.

Prva mera je prestanak unošenja vitamina D; potrebno je nekoliko nedelja kako bi se vitaminom D izazvana hiperkalcemija normalizovala.

U zavisnosti od stepena hiperkalcemije, mere uključuju ishranu siromašnu kalcijumom ili potpuno bez kalcijuma, obilno unošenje tečnosti, izazivanje diureze furosemidom, kao i primenu glukokortikoida i kalcitonina.

Ukoliko je funkcija bubrega normalna, koncentracija kalcijuma se može smanjiti infuzijom izotoničnog rastvora natrijum-hlorida (3-6 L/24 sata) uz dodatak furosemida i, u nekim okolnostima, takođe i 15 mg/kg telesne mase/sat natrijum edetata uz stalno praćenje koncentracije kalcijuma i EKG-a. Kod oligoanurije, naprotiv, neophodna je hemodijaliza (dijalizat bez kalcijuma).

Specifičan antidot ne postoji.

Preporučuje se da se pacijenti koji su na hroničnoj terapiji većim dozama vitamina D, upoznaju sa mogućim simptomima predoziranja (mučnina, povraćanje, u početku diareja, kasnije zatvor, anoreksija, umor, glavobolja, bol u mišićima, bol u zglobovima, slabost mišića, pospanost, azotemija, polidipsija i poliurija).

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

Dnevne potrebe odraslih iznose 5 mikrograma (odgovara 200 i.j.) dnevno. Zdrave odrasle osobe zadovoljavaju potrebe za vitaminom D sopstvenom proizvodnjom, izlaganjem sunčevoj svetlosti. Vitamin D iz hrane ima podređenu ulogu, a ove zalihe mogu biti značajne u pojedinim kritičnim uslovima (klima, način života).

Riba i riblje ulje predstavljaju izuzetno bogat izvor vitamina D; male količine se nalaze u mesu, žumancetu, mleku, mlečnim proizvodima i avokadu.

Do deficijencije može doći, između ostalog, kod prevremeno rođenih beba, beba koja su hranjene isključivo dojenjem tokom više od šest meseci bez hrane koja sadrži kalcijum i kod dece koja su na vegetarijanskoj dijeti.

Retki slučajevi deficijencije vitamina D kod odraslih nastaju kao posledica nedovoljnog unosa iz hrane, nedovoljnog izlaganje UV svetlosti, malapsorpcije i maldigestije, ciroze jetre kao i bubrežne insuficijencije.

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Vitamin D i analozi

**ATC šifra:** A11CC05

Holekalciferol (vitamin D3) se sintetise u koži nakon izlaganja UV zracima i konvertuje se u njegov biološki aktivan oblik, 1,25-dihidroksiholekalciferol, u dva koraka hidroksilacije, prvi u jetri (pozicija 25), a zatim u bubrezima (pozicija 1). Zajedno sa parathormonom i kalcitoninom, 1,25-dihidroksiholekalciferol ima značajan uticaj na regulisanje metabolizma kalcijuma i fosfata. U svom biološki aktivnom obliku, vitamin D3 stimuliše resorpciju kalcijuma u crevima, njegovu ugradnju u osteoid i oslobađanje kalcijuma iz koštanog tkiva. Kod deficijencije vitamina D, ne dolazi do kalcifikacije skeleta (dovodi do rahitisa) ili do dekalifikacije kostiju (dovodi do osteomalacije). Nedostatak kalcijuma i/ili vitamina D indukuje povećano lučenje parathormona koje je revezibilno. Ovakav sekundarni hiperparatireoidizam povećava promet kalcijuma u kostima, čime se povećava njihova lomljivost i mogućnost nastanka fraktura.

U zavisnosti od proizvodnje, fiziološke regulacije i mehanizma delovanja, vitamin D3 se može smatrati prekursorom steroidnih hormona. Uz fiziološku proizvodnju u koži, holekalciferol se u organizam unosi i hranom, kao i preko farmaceutskih proizvoda. Unošenjem vitamina D na ovaj način se izbegava inhibicija sinteze vitamina D u koži, pa može doći do predoziranja i intoksikacije. Ergokalciferol (vitamin D2) sintetise biljke. Kod ljudi se ovaj oblik aktivira metabolički na isti način kao i holekalciferol i ima isto kvalitativno i kvantitativno delovanje.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Kod alimentarnih doza, vitamin D se skoro u potpunosti resorbuje iz hrane zajedno sa alimentarnim lipidima. Veće doze se resorbuju u odnosu od približno 2:3. Koža izložena UV zracima sintetise vitamin D iz 7-dehidroholesterolu. Vitamin D ulazi u jetru pomoću specifičnog transportnog proteina. U jetri se metaboliše mikrozomalnom hidroksilazom do 25-hidroholekalciferola. Vitamin D i njegovi metaboliti se izlučuju putem žuči i fecesom.

Vitamin D se deponuje u mišićima i masnom tkivu i zbog toga ima dugo poluvreme eliminacije. Posle visokih doza vitamina D, koncentracije 25-hidroksi vitamina D u serumu mogu da budu povišene nekoliko meseci. Hiperkalcemija indukovana prekomernom dozom može da traje nekoliko nedelja (videti odeljak 4.9).

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Osim napomena datih u odeljcima 4.6 i 4.9, ne postoje drugi specifični toksikološki rizici.

# **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- trigliceridi srednje dužine lanca

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe: 5 godina

Rok upotrebe nakon otvaranja: 6 meseci

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica sa kapaljkom (10 mL) od braon stakla (hidrolitičke otpornosti III). Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 90 v, Beograd - Novi Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01857-18-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 26.06.1998.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.03.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.