

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

D-CURA 25.000 IE, drank
D-CURA 100.000 IE, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

D-CURA 25.000 IE:

Iedere ampul van 1 ml bevat 0,625 mg cholecalciferol (vitamine D3), overeenkomend met 25.000 IE.

D-CURA 100.000 IE:

Iedere ampul van 1 ml bevat 2,5 mg cholecalciferol (vitamine D3), overeenkomend met 100.000 IE.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, licht gele, olieachtige vloeistof met een sinaasappelgeur

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Initiële behandeling van symptomatische vitamine D-deficiëntie (serumwaarde 25 (OH)D <25nmol/l overeenkomend met <10 ng/ml) in volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient individueel te worden bepaald door de behandelend arts.

Als startdosering voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie onder medisch toezicht, wordt een enkelvoudige dosering of een cumulatieve dosis van 100.000 IE, over een periode van 1 week, aanbevolen.

1 ampul van D-CURA 100.000 IE kan worden voorgeschreven als een enkele dosis per week of als 4 ampullen van D-CURA 25.000 IE verdeeld over meerdere giften per week (zie 4.4 - 100.000 IE).

Noodzakelijke aanvullende behandeling met D-CURA moet worden besloten door de behandelend arts. Serumconcentraties van 25-hydroxycalciferol en calcium dienen gecontroleerd te worden na de start van de behandeling. De noodzaak voor verdere monitoring kan individueel worden bepaald aan de hand van de toegediende dosis en de behoeften van de patiënt. Voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie dient een aanvangsdosis gevolgd te worden door een onderhoudstherapie (chole)calciferol. Onderhoudstherapie vereist lagere cholecalciferol doseringen.

Als alternatief kunnen nationale doseringsaanbevelingen bij behandeling van vitamine D-deficiëntie worden gevolgd.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

D-CURA moet niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten (<18 jaar)

Er is geen relevante toepassing van D-CURA bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

De vloeistof dient te worden ingenomen met behulp van een lepel. De behandelingsduur is afhankelijk van het verloop van de ziekte.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypercalciëmie en/of hypercalciurie.
- Nephrolithiasis.
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Hypervitaminose D
- Pseudohypoparathyroidisme, de vitamine D behoefte kan zijn afgenomen als gevolg van fasen van de normale vitamine D gevoeligheid. In zo'n geval is er mogelijk een risico op langdurige overdosering. Voor dit soort situaties zijn betere reguleerbare vitamine D-producten beschikbaar.
- Pediatrische patiënten (<18 jaar).

- Additionele inname van andere vitamine D bevattende preparaten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoog geconcentreerde vitamine D3-oplossingen kunnen gemakkelijk vitamine D intoxicaties veroorzaken wanneer doseringsfouten worden gemaakt. Hierdoor zijn ernstige gevallen van hypercalciëmie na inname van een hoge startdosering vitamine D gerapporteerd.

Tijdens een langdurige behandeling met D-CURA, moet het calciumgehalte in het serum en in de urine regelmatig worden gecontroleerd en de nierfunctie dient gecontroleerd te worden door meting van de serum-creatinine gehaltes. Deze controles zijn vooral belangrijk bij oudere patiënten en bij gelijktijdige behandeling met cardiale glycosiden of diuretica. In het geval van hypercalciëmie of tekenen van een verminderde nierfunctie, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Het wordt aanbevolen om de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken als het calciumgehalte in de urine een waarde van 7,5 mmol/24 uur (300 mg/24 uur) overschrijdt.

D-CURA moet met grote voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een gestoorde nieruitscheiding van calcium en fosfaat, bij behandeling met benzothiadiazine derivaten en bij geïmmobiliseerde patiënten (risico van hypercalciëmie en hypercalciurie). Calciumwaarden van plasma en urine dienen bij deze patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

D-CURA moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten die lijden aan sarcoïdose, in verband met het risico op een verhoogde omzetting van vitamine D naar zijn actieve metaboliet. Calciumwaarden van serum en urine dienen bij deze patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die behandeld worden met D-CURA, moet het effect op het calcium-en fosfaatmetabolisme regelmatig worden gecontroleerd.

De extra toediening van calcium dient alleen te worden uitgevoerd onder medisch toezicht. In dergelijke gevallen dienen de calciumwaarden van serum en urine regelmatig te worden gecontroleerd (zie hierboven).

Orale inname van vitamine D (500.000 IE als éénmalige jaarlijkse dosering) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op fracturen bij ouderen met de grootste kans binnen 3 maanden na inname.

Pediatrische patiënten

D-Cura is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenytoïne of barbituraten kunnen de werking van vitamine D verminderen.

Thiazidediuretica kunnen leiden tot hypercalciëmie als gevolg van verminderde uitscheiding van calcium via de nieren. Daarom moeten bij langdurige behandeling de plasma en urine calciumwaarden regelmatig worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van glucocorticoïden kan de werking van vitamine D verminderen.

De toxiciteit van hartglycosiden kan toenemen gedurende de behandeling met vitamine D door een verhoogd calciumgehalte (risico op hartritmestoornissen). De ECG waarden alsmede de calcium niveaus in het plasma en urine dienen regelmatig te worden gecontroleerd bij deze patiënten.

Gelijktijdige behandeling met ionenuitwisselingsharsen zoals cholestyramine of laxantia zoals paraffineolie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen.

Het cytotoxische middel actinomycine en imidazole (antischimmel middel) interfereren met de vitamine D activiteit door het remmen van de omzetting van 25-hydroxyvitamine D in 1,25-dihydroxyvitamine D door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase.

Rifampicine kan de effectiviteit van vitamine D reduceren door het op gang brengen van leverenzymreacties.

Isoniazide kan de effectiviteit van vitamine D reduceren door remming van de metabole activatie van cholecalciferol.

Combinatie van D-Cura met metabolieten of analogen van vitamine D dient te worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gedurende zwangerschap en borstvoeding worden geen hoog gedoseerde formuleringen geadviseerd en moeten laag gedoseerde formuleringen gebruikt worden.

Zwangerschap

Vitamine D-deficiëntie is schadelijk voor moeder en kind. Hoge doseringen vitamine D laten teratogene effecten zien in dierproeven (zie rubriek 5.3) Overdosering van vitamine D moet voorkomen worden gedurende de zwangerschapsperiode, omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot fysische en mentale retardatie, supravulvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind.

Bij vitamine D-deficiëntie is de geadviseerde dosering afhankelijk van nationale richtlijnen, echter de maximale dosering moet niet boven de 4.000 IE/dag uitkomen. Behandeling van zwangere vrouwen met hoge doseringen vitamine D wordt niet geadviseerd.

Borstvoeding

Vitamine D₃ en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Hier moet rekening mee worden gehouden wanneer extra vitamine D wordt toegediend aan een kind. Behandeling van vrouwen die borstvoeding geven met hoge doseringen vitamine D wordt niet geadviseerd.

Vruchtbaarheid

Bij normale endogene spiegels van vitamine D zijn geen bijwerkingen te verwachten voor wat betreft de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van D-Cura op de rijvaardigheid. Echter een effect op de rijvaardigheid is onwaarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Cholecalciferol kan de volgende ongewenste bijwerkingen veroorzaken, met name bij overdosering:

Bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en orgaansystemen. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequenties van bijwerkingen zijn niet bekend als geen uitgebreidere klinische studies zijn uitgevoerd waardoor een schatting van de frequenties mogelijk zou zijn.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd:

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

Overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem of larynx-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend:

hypercalciëmie, hypercalciurie

Maagdarmslemaandoeningen

Niet bekend:

constipatie, flatulentie, nausea, abdominale pijn, maagpijn, diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend:

overgevoelighedsreacties zoals pruritus, huiduitslag, urticaria

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Ergocalciferol (vitamine D₂) en cholecalciferol (vitamine D₃) hebben een relatief lage therapeutische index. De drempel voor vitamine D intoxicatie ligt tussen 40.000 en 100.000 IE per dag gedurende 1 tot 2 maanden bij volwassenen met een normale bij schildklierfunctie. Zuigelingen en kleine kinderen kunnen gevoelig reageren op veel lagere doses. Daarom wordt voor deze groep gewaarschuwd voor inname van vitamine D zonder medische supervisie.

Overdosering leidt tot verhoogde fosfor niveaus in serum en urine, evenals tot een hypercalciëmischesyndroom en daardoor ook tot kalkafzetting in de weefsels en vooral in de nieren (nierstenen, nefrocalcinose) en in de vaten.

De symptomen van intoxicatie zijn weinig karakteristiek en manifesteren zich als misselijkheid, braken, aanvankelijk ook diarree, later constipatie, verlies van eetlust, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, aanhoudende slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie en, in de laatste fase, uitdroging. Typische biochemische bevindingen zijn hypercalciëmie, hypercalciurie, alsmede een toename van serum-25-hydroxycholecalciferol concentraties.

Behandeling van een overdosering

Symptomen van chronische vitamine D overdosering kunnen geforceerde diurese vereisen, alsmede toediening van glucocorticoïden of calcitonine.

Overdosering vereist maatregelen voor de behandeling van de vaak blijvend bestaande en in sommige gevallen levensbedreigende, hypercalciëmie.

De eerste maatregel is om te stoppen met het vitamine D preparaat; het duurt enkele weken om de hypercalciëmie veroorzaakt door vitamine D intoxicatie te normaliseren.

Afhankelijk van de mate van hypercalciëmie, dienen de maatregelen een dieet dat weinig tot geen calcium bevat, overvloedige vloeistof inname, toename van de nierexcretie door

toediening van het geneesmiddel furosemide, evenals de toediening van glucocorticoïden en calcitonine te omvatten.

Indien de nierfunctie adequaat is kan het calciumgehalte worden verlaagd infusie van een isotone natriumchlorideoplossing (3-6 liter per 24 uur) met toevoeging van furosemide en in sommige omstandigheden ook door het toedienen van natriumedetaat (15 mg/kg lichaamsgewicht/ uur), dit alles onder continue monitoring van de calciumgehalten en ECG -bewaking. Bij een beperkte urineuitscheiding (oligoanurie) is echter hemodialyse met een calciumvrij dialysaat noodzakelijk.

Er bestaat geen speciaal antidotum.

Het wordt aanbevolen om patiënten te wijzen op de symptomen van mogelijke overdosering bij chronische behandeling met hogere doses vitamine D (misselijkheid, braken, aanvankelijk ook diarree, later constipatie, anorexia, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, aanhoudende slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Vitamine D, cholecalciferol

ATC-code: A11CC05

Cholecalciferol (vitamine D3) wordt gevormd in de huid bij blootstelling aan UV licht en wordt omgezet in zijn biologisch actieve vorm, 1,25-dihydroxycholecalciferol in twee hydroxylatie stappen, eerst in de lever (positie 25) en vervolgens in het nierweefsel (positie 1). Samen met het parathormoon en calcitonine, heeft 1,25-hydroxycholecalciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium en fosfaat metabolisme. Bij vitamine D-deficiëntie verkalkt het skelet niet (resultierend in rachitis) of treedt botontkalking op (resultierend in osteomalacie).

Gezien de productie, de fysiologische regulatie en het werkingsmechanisme zou vitamine D3 moeten worden beschouwd als een pre-steroïde hormoon. Als toevoeging op de fysiologische aanmaak van cholecalciferol in de huid kan additioneel cholecalciferol worden aangeboden via de voeding of in de vorm van een geneesmiddel. Aangezien in het laatste geval de productremming van de cutane vitamine D synthese wordt omzeild kan overdosering en vergiftiging voorkomen. Ergocalciferol (vitamine D2) wordt gesynthetiseerd door planten en het wordt in het menselijk lichaam metabolisch op dezelfde wijze als cholecalciferol geactiveerd. Het heeft dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve effecten.

Volwassenen hebben 5 µg per dag nodig, overeenkomend met 200 IE. Gezonde volwassenen kunnen hun behoefte dekken door het produceren van vitamine D door voldoende blootstelling aan de zon. Vitamine D-voorziening via de voeding speelt een ondergeschikte rol, maar kan belangrijk zijn onder kritische omstandigheden (klimaat, levensstijl).

Vis en visleverolie zijn bijzonder rijk aan vitamine D, kleine hoeveelheden zijn te vinden in vlees, eigeel, melk, zuivelproducten en avocado.

Deficiëntie kan optreden, onder andere bij onvolgroeide premature pasgeborenen, zuigelingen die uitsluitend borstvoeding ontvangen gedurende meer dan zes maanden zonder toevoeging van calcium-bevattende voedingsmiddelen en kinderen die gevoed worden met een strikt vegetarisch dieet. De oorzaken van zelden voorkomende vitamine D deficiëntie bij volwassenen kunnen zijn onvoldoende inname via de voeding, onvoldoende blootstelling aan UV licht, malabsorptie en slechte vertering, levercirrose en nierinsufficiëntie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vitamine D wordt bijna volledig geabsorbeerd uit het voedsel samen met de voedings-lipiden. Hogere doses worden opgenomen in een verhouding van ca. 2:3. Huid onder blootstelling aan UV licht synthetiseert vitamine D van 7-dehydrocholesterol. Vitamine D wordt getransporteerd naar de lever via een specifiek transporteiwit. In de lever wordt het gemetaboliseerd door een microsomaal hydroxylase tot 25-hydroxycholecalciferol. Vitamine D en zijn metabolieten worden uitgescheiden met de gal en de ontlasting.

Vitamine D wordt opgeslagen in het vetweefsel en heeft derhalve een lange biologische halfwaardetijd. Na hoge doses vitamine D kan de concentratie van 25-hydroxyvitamine D in het serum een aantal maanden verhoogd zijn. Hypercalciëmie als gevolg van overdosering kan een aantal weken aanhouden (zie rubriek 4.9 'Overdosering').

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoge doseringen cholecalciferol is bij dieren teratogeen gebleken (4-15 maal de humane dosis). Nakomelingen van drachtige konijnen die werden behandeld met hoge doses vitamine D hadden laesies die anatomisch lijken op die van supravulvulaire aortastenose en nakomelingen die deze laesies niet lieten zien hadden vasculotoxiciteit vergelijkbaar met die van volwassen mensen na acute vitamine D-toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tocoferolacetaat,
Polyglyceryloleaat (E475),

Geraffineerde olijfolie,
Zoete sinaasappelschilolie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/PE ampullen: De verpakking bevat 1, 2, 3, of 4 transparante thermogevormde PVC/PVdC/PE ampullen van 1 ml. De ampullen zijn verpakt in een bedrukte kartonnen verpakking tezamen met een patiëntenbijsluiter (1, 2, 3 of 4 ampullen per verpakking).

PVC/PVdC/PE ampullen in een transparant zakje: Het zakje bevat 1, 2, 3, of 4 transparante thermogevormde PVC/PVdC/PE ampullen van 1 ml. De ampullen zijn verpakt in een hitteverzegeld, transparant zakje (polyamide/PE). Het zakje is verpakt in een bedrukte kartonnen verpakking tezamen met een patiëntenbijsluiter (1, 2, 3 of 4 ampullen per verpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la pastorale 26-28
1080 Brussel
BELGIË

Tel. +32 2 4114828

Fax +32 2 4112828

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

D-CURA 25.000 IU, drank RVG 109397

D-CURA 100.000 IU, drank RVG 109398

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning 31 januari 2013

Datum van laatste verlenging: 28 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 4.1-4.8, 5.3, 6.3, 6.5 en 9: 28 september 2018