

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz 1000 mg/880 IE, kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat 1000 mg calcium (als carbonaat) en 880 IE cholecalciferol (vitamine D₃) (equivalent aan 22 microgram cholecalciferol (vitamine D₃)).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke kauwtablet bevat 1,00 mg aspartaam (E951), 119,32 mg sorbitol (E420), 370,00 mg isomalt (E953), 1,694 mg sucrose en 0,02 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtabletten.

Ronde, witte tabletten met glad oppervlak en een breuklijn.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz 1000 mg/880 IE, kauwtabletten zijn geïndiceerd:

- voor de preventie en de behandeling van een tekort aan vitamine D en calcium bij ouderen
- als supplement van vitamine D en calcium als bijkomende behandeling bij een specifieke behandeling van osteoporose bij patiënten met een risico op een tekort aan vitamine D en calcium.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

1 kauwtablet per dag (overeenstemmend met 1.000 mg calcium en 880 IE vitamine D₃).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Geen aanpassing van de dosis is vereist

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz mogen niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Zwangere patiënten

Tijdens de zwangerschap mag de dagelijks ingenomen hoeveelheid calcium niet hoger zijn dan 1.500 mg en de dagelijks ingenomen hoeveelheid vitamine D₃ niet hoger zijn dan 600 IE. Daarom mag de dagelijkse dosis van een halve tablet niet overschreden worden (zie rubriek 4.6).

Pediatische patiënten

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz mag niet worden gebruikt door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz mogen op gelijk welk ogenblik, met of zonder voedsel genomen worden. De kauwtabletten moeten gekauwd en doorgeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypercalciurie en hypercalcaemie en ziekten en/of toestanden die leiden tot hypercalcaemie en/of hypercalciurie (bijv. myeloom, botmetastasen, primaire hyperparathyroïdie, langdurige immobilisatie gepaard gaande met hypercalciurie en/of hypercalcaemie)
- Nefrolithiasis
- Nefrocalcinosis
- Hypervitaminose D
- Ernstige vermindering van de nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m²)
- Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, vanwege het hoge gehalte aan Vitamine D in dit geneesmiddel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij een langdurige behandeling moeten de serumcalciumconcentraties gevolgd worden en moet de nierfunctie gemonitord worden door metingen van de serumcreatinine. Monitoring is vooral belangrijk bij oudere patiënten met een gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of thiazidediuretica (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met een uitgesproken neiging tot steenvorming. In geval van hypercalciëmie of tekenen van verminderde nierfunctie, wanneer de urinaire calciumexcretie groter wordt dan 300 mg/24 uur (7,5 mmol/24 uur), moet de dosis verlaagd worden of de behandeling stopgezet worden.

Calcium/cholecalciferol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met hypercalciëmie of met tekenen van een verminderde nierfunctie en het effect op de concentraties van calcium en fosfaat moet gevolgd worden. Het risico op calcificatie van de weke weefsels moet in acht genomen worden. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van cholecalciferol niet normaal gemetaboliseerd en moeten andere vormen van vitamine D worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Calcium/Vitamine D₃ moet met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met sarcoïdose, wegens het gevaar voor een toegenomen metabolisme van vitamine D tot de actieve vorm. Deze patiënten moeten gevolgd worden ten aanzien van de calciumconcentratie in serum en urine.

Calcium/Vitamine D₃ moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij geïmmobiliseerde patiënten met osteoporose wegens het toegenomen gevaar voor hypercalciëmie.

Tijdens een hoge dosis behandeling en voornamelijk tijdens een gelijktijdige behandeling met vitamine D en/of geneesmiddelen of voedingsstoffen (zoals melk) die calcium bevatten, bestaat er een risico op hypercalciëmie en melk-alkalisyndroom (hypercalciëmie, alkalose en nierinsufficiëntie) met daaropvolgende nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet het serumcalcium spiegel en de nierfunctie gemonitord worden (zie rubrieken 4.8 en 4.9)

Gelijktijdige toediening met tetracyclinen of chinolonen wordt doorgaans niet aanbevolen, of dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.5).

Er zijn publicaties bekend waarin wordt gewezen op een mogelijk toegenomen absorptie van aluminium met citraatzouten. Calcium/Vitamine D₃ Sandoz (die citroenzuur bevatten) dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, vooral als ook gelijktijdig aluminium bevattende producten worden gebruikt.

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz bevat aspartaam, sorbitol, isomalt, sucrose, natrium en benzylalcohol
Dit geneesmiddel bevat 1,00 mg aspartaam in elke kauwtablet. Aspartaam is een bron van fenylnalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylnketonurie (PKU).

Dit geneesmiddel bevat 119,32 mg sorbitol in elke kauwtablet. Het bevat ook isomalt en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Het kan schadelijk zijn voor de tanden.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per kauwtablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 0,02 mg benzylalcohol in elke kauwtablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Thiazidediuretica verminderen de urinaire calciumexcretie. Wegens het toegenomen risico op hypercalciëmie moet de serumconcentratie van calcium regelmatig gevold worden bij gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica.

Systemische corticosteroïden verminderen de calciumabsorptie. Bovendien kan het effect van vitamine D verminderd zijn. Bij gelijktijdig gebruik kan het noodzakelijk zijn de dosis van Calcium/Vitamine D₃ Sandoz te verhogen.

Gelijktijdige behandeling met rifampicine, fenytoïne of barbituraten kan het effect van vitamine D verminderen wegens de metabole activatie.

Gelijktijdige behandeling met ionenuitwisselingsharsen zoals colestyramine of laxativa zoals paraffine-olie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Om die reden wordt een zo lang mogelijk tijdsinterval tussen de innamen aanbevolen.

Orlistat kan mogelijk de opname van vitamine D verminderen, aangezien het oplosbaar is in vet. Het is raadzaam om 2 uur vóór of na de toediening van orlistat geen vitamine D in te nemen.

Oxaalzuur (bijvoorbeeld aanwezig in spinazie en rabarber) en fytinezuur (bijvoorbeeld aanwezig in volle granen) kan de calciumabsorptie inhiberen door de vorming van onoplosbare verbindingen met calciumionen. Patiënten mogen binnen de twee uur na het eten van voedsel rijk aan oxaalzuur en fytinezuur geen calciumproducten nemen.

Calciumcarbonaat kan interfereren met de absorptie van gelijktijdig toegediende tetracycline preparaten. Om deze reden moeten tetracycline preparaten ten minste 2 uur vóór of 4 tot 6 uur na een orale inname van calcium toegediend worden.

Hypercalciëmie kan de toxiciteit van hartglycosiden bij behandeling met calcium en vitamine D vergroten. Patiënten moeten gevolgd worden ten aanzien van het electrocardiogram (ECG) en de serumcalciumconcentraties.

Bij gelijktijdige behandeling met een bisfosfonaat of natriumfluoride, moet dit preparaat ten minste 3 uur vóór de inname van Calcium/Vitamine D₃ Sandoz genomen worden wegens de mogelijke vermindering van de gastro-intestinale absorptie.

De doeltreffendheid van levothyroxine kan verminderd zijn door het gelijktijdige gebruik van calcium, wegens de verminderde absorptie van levothyroxine. De toediening van calcium en levothyroxine moet van elkaar gescheiden zijn door een interval van ten minste 4 uur.

Bij gelijktijdige toediening met calcium kan de absorptie van chinolonantibiotica verminderd zijn. Chinolonantibiotica moeten 2 uur vóór of 6 uur na de inname van calcium toegediend worden.

Calciumzouten kunnen de absorptie van ijzer, zink en strontium verminderen. Daarom moeten preparaten die ijzer, zink of strontium bevatten, ten minste 2 uur na orale inname van calcium ingenomen worden.

Calciumzouten kunnen de absorptie van estramustine verminderen. Daarom moet dit geneesmiddel 2 uur vóór of na de toediening van calciumzouten ingenomen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz mag gebruikt worden tijdens de zwangerschap in geval van een calcium en vitamine D deficiëntie. Tijdens de zwangerschap mag de dagelijkse inname niet hoger zijn dan 1.500 mg calcium en 600 IE. vitamine D₃. De dagelijkse dosis mag dan ook een halve tablet niet overschrijden.

In dierexperimenten blijken hoge doses vitamine D teratogene effecten te hebben.

Bij zwangere vrouwen moet een overdosis calcium en vitamine D vermeden worden aangezien langdurige hypercalciëmie in sommige gevallen gepaard ging met vertraging van de fysieke en mentale ontwikkeling, supralvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind.

Borstvoeding

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz mag gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Calcium en vitamine D₃ komen in de moedermelk terecht. Hiermee moet rekening gehouden worden wanneer bijkomend vitamine D aan het kind wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Calcium/Vitamine D₃ heeft geen effect of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het geneesmiddel kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken waaronder huiduitslag, pruritus, urticaria en andere systemische allergische reacties zoals anafylactische reacties, gezichts-oedeem, angioneurotisch oedeem. Sommige gevallen van hypercalciëmie, hypercalciurie zijn waargenomen. Zelden zijn gevallen van maagdarmsstelselaandoeningen zoals misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, flatulentie, opzetting van de buik en braken gerapporteerd.

Alle bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MedDRA systeem/orgaan classificatie en frequenties, welke als volgt zijn gedefinieerd

Zeer vaak (≥1/10)

Vaak (≥1/100 tot <1/10)

Soms (≥1/1,000 tot <1/100)

Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000)

Zeer zelden (<1/10,000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem orgaan klasse Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen Zelden	Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem of laryngaal oedeem
Voedings- en stofwisselingsaandoeningen Soms Zeer zelden	Hypercalciëmie, hypercalciurie Melk-alkali syndroom (frequente drang tot urineren, aanhoudende hoofdpijn, aanhoudend verlies van eetlust, misselijkheid of braken, ongebruikelijke vermoeidheid of zwakheid, hypercalciëmie, alkalose en nierinsufficiëntie) meestal in geval van overdosering, zie rubrieken 4.4 en 4.9
Maagdarmsstelselaandoeningen Zelden	Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, constipatie, flatulentie, opzetting van de buik

Huid- en onderhuidaandoeningen Zelden	Huiduitslag, pruritus, urticaria

Speciale patiënten groep

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een potentieel risico op hyperfosfatemie, nephrolithiasis en nefrocalcinose (zie rubriek 4.4).

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

Overdosering kan leiden tot hypervitaminose, hypercalciurie en hypercalciëmie. Symptomen van hypercalciëmie kunnen omvatten: anorexie, uitdroging, dorst, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, mentale stoornissen, polydipsie, polyurie, botpijn, nefrocalcinose, nierstenen en, in ernstige gevallen, hartritmestoornissen. Extreme hypercalciëmie kan resulteren in coma en dood.

Persisterende hoge calciumconcentraties kunnen leiden tot onomkeerbare nierletsels, verkalking van zachte weefsels en vaat- en orgaan calcificatie.

Melk-alkalisyndroom kan optreden bij patiënten welke grote hoeveelheden calcium en absorbeerbaar alkali innemen; dit is een niet ongebruikelijk gevolg van hypercalciëmie waarbij een ziekenhuisopname noodzakelijk is. Het syndroom is gerapporteerd bij een patiënt die de aanbevolen hoeveelheid antacida met calciumcarbonaat gebruikte voor chronisch epigastrisch ongemak en bij een zwangere vrouw die een hoge, maar niet al te excessieve hoeveelheid calcium innam (ongeveer 3 g elementair calcium per dag). Er kan gemetastaseerde verkalking ontwikkelen (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Bij mensen met een normale bijschildklierfunctie ligt de drempel voor vitamine D-intoxicatie tussen 40.000 en 100.000 IU per dag en die voor calciumintoxicatie bij een suppletie van meer dan 2000 mg per dag gedurende meerdere maanden.

Behandeling

De behandeling is in principe symptomatisch en ondersteunend.

In geval van intoxicatie dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en moet het vloeistoftekort worden aangevuld.

Behandeling met thiazidediuretica, lithium, vitamine A, vitamine D en hartglycosiden moet ook worden stopgezet (zie rubriek 4.5).

Maaglediging bij patiënten met een verstoord bewustzijn. Als behandeling van een overdosis noodzakelijk is, dient dat te geschieden door middel van hydratatie, met inbegrip van een i.v. zoutoplossing indien noodzakelijk. Afhankelijk van de ernst kan vervolgens een geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiureticum (zoals furosemide) worden gebruikt om de calciumuitscheiding te vergroten en om volumeoverlading te voorkomen, bisfosfonaten, calcitonine en

corticosteroiden. Serumelektrolyten, nierfunctie en diurese moeten worden gecontroleerd. In ernstige gevallen, dient het ECG en de CVP gecontroleerd te worden. Bij patiënten met nierfalen is hydratatie niet effectief en deze patiënten dienen te worden gedialyseerd. In geval van aanhoudende hypercalciëmie dienen andere factoren te worden uitgesloten, zoals vitamine A- of D-hypervitaminose, primaire hyperparathyreoïdie, tumoren, nierfalen of immobilisatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Combinatie van calcium met andere geneesmiddelen, ATC code: A12AX

Werkingsmechanisme

Calcium/Vitamine D₃ Sandoz is een vaste combinatie van calcium en vitamine D₃. De hoge concentratie van calcium en vitamine D₃ in elke dosis laat een voldoende absorptie van calcium toe bij een beperkt aantal toedieningen. Vitamine D₃ speelt een rol in het metabolisme van calcium en fosfor. Het bevordert de actieve opname van calcium en fosfor uit de darm en hun opname in het bot. Suppletie met calcium en vitamine D₃ corrigeert een latent vitamine D-tekort en secundaire hyperparathyroïdie.

Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gedurende 18 maanden, met 3270 vrouwen van 84 ± 6 jaar, verblijvend in verzorgingstehuizen, die een supplement van cholecalciferol (800 IE/dag) + calcium (1,2 g/dag) kregen, werd een significante daling van de secretie van PTH waargenomen. Na 18 maanden toonden de resultaten van de *intent to treat* analyse 80 heupfracturen in de groep met calcium en vitamine D en 110 heupfracturen in de placebogroep (p=0,004). In de omstandigheden van deze studie leidde de behandeling van 1387 vrouwen aldus tot de preventie van 30 heupfracturen. Na 36 maanden follow-up vertoonden 137 vrouwen in de groep met calcium en vitamine D (n=1176) ten minste één heupfractuur en 178 in de placebogroep (n=1127) (p ≤ 0,02).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Calcium

Absorptie

30-40% van de ingeslikte dosis calcium wordt geabsorbeerd, hoofdzakelijk in het proximale gedeelte van de dunne darm.

Distributie en biotransformatie

99% van het calcium in het lichaam is geconcentreerd in de minerale component van de botten en de tanden. De resterende 1% is aanwezig in het intra- en extracellulaire vloeistofcompartiment. Ongeveer 50% van de totale hoeveelheid calcium in het bloed is in de fysiologisch actieve geïoniseerde vorm met ongeveer 5% gebonden aan citraat, fosfaat of andere anionen. De resterende 45% is gebonden aan eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine.

Eliminatie

Calcium wordt uitgescheiden in de urine, de feces en in het zweet. De urinaire excretie is afhankelijk van de glomerulaire filtratie en de tubulaire reabsorptie.

Vitamine D₃

Absorptie

Vitamine D3 wordt in de darm geabsorbeerd.

Distributie en biotransformatie

Vitamine D3 wordt door eiwitbinding in het bloed getransporteerd naar de lever (waar een eerste hydroxylatie plaatsvindt tot 25-hydroxycholecalciferol) en naar de nieren (tweede hydroxylatie tot 1,25-dihydroxycholecalciferol, de actieve metabooliet van vitamine D3).

Niet-gehydroxyleerd vitamine D3 wordt in de spieren en in het vetweefsel opgeslagen.

Eliminatie

De plasmahalveringstijd is van de orde van verschillende dagen; Vitamine D3 wordt met de urine en de feces geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies werd teratogeniciteit waargenomen bij dosissen ver boven de therapeutische dosissen bij de mens. Geen andere relevante gegevens zijn beschikbaar die niet elders in deze SKP werden vermeld (zie rubriek 4.6 en 4.9).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isomalt (E953)

Xylitol

Sorbitol (E420)

Citroenzuur, watervrij

Dihydronatriumcitraat

Magnesiumstearaat

Natriumcarmellose

Smaakstof Orange "CPB" (bevat natuurlijk sinaasappelolieconcentraat, natuurlijke/natuuridentieke mandarijolie (bevat benzylalcohol), natuurlijke/natuuridentieke vloeibare smaakstof tropisch fruit, natuurlijke/natuuridentieke sinaasappelolie, natuurlijke/natuuridentieke vaste smaakstof multifruit, mannitol (E421), maltodextrine, gluconolacton, sorbitol (E420))

Smaakstof Orange "CVT" (bevat natuurlijke sinaasappelolie, natuurlijke mandarijolie, natuuridentieke smaakstof sinaasappel in poeder, mannitol (E421), gluconolacton, sorbitol (E420), triglyceriden met middellange keten)

Aspartaam (E951)

Kaliumacesulfam

Natriumascorbaat

All-rac-alfa-tocoferol

Gemodificeerd (maïs) zetmeel

Sucrose

Triglyceriden, middellange keten

Siliciumdioxide, colloïdaal

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor tablettenhouder:

De tabletcontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht..

Strips: Voor dit geneesmiddel zijn er geen *speciale* bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De kauwtabletten zijn verpakt in tablettenhouders van polypropyleen met polyethyleenstoppen die een droogmiddel bevatten, of zijn verpakt in strips van gelamineerd aluminiumpapierfolie in een kartonnen doos.

Verpakkingsgroottes:

Tablet container: 30, 90 kauwtabletten

Strips: 30, 90 kauwtabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG: 108406

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2011.

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 21 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 6.1: 7 september 2020