

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cholespark 800 IE filmomhulde tabletten  
Cholespark 1000 IE filmomhulde tabletten  
Cholespark 7000 IE filmomhulde tabletten  
Cholespark 30000 IE filmomhulde tabletten

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Cholespark 800 IE filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg cholecalciferol concentraat (poedervorm) (overeenkomend met 20 microgram cholecalciferol = 800 IE vitamine D<sub>3</sub>).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 59,52 mg lactosemonohydraat en 1,4 mg sucrose.

### Cholespark 1000 IE filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cholecalciferol concentraat (poedervorm) (overeenkomend met 25 microgram cholecalciferol = 1000 IE vitamine D<sub>3</sub>).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 74,4 mg lactosemonohydraat en 1,75 mg sucrose.

### Cholespark 7000 IE filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 70 mg cholecalciferol concentraat (poedervorm) (overeenkomend met 175 microgram cholecalciferol = 7000 IE vitamine D<sub>3</sub>).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 39,9 mg lactosemonohydraat en 12,25 mg sucrose.

### Cholespark 30000 IE filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg cholecalciferol concentraat (poedervorm) (overeenkomend met 750 microgram cholecalciferol 30000 IE vitamine D<sub>3</sub>).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 171 mg lactosemonohydraat en 52,5 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Cholespark 800 IU: gele, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 6,1 mm en een gladde, convexe oppervlak aan beide zijden.

Cholespark 1000 IU: gele, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 7,2 mm en een gladde, convexe oppervlak aan beide zijden, met de markering "D" aan één zijde.

Cholespark 7000 IU: gele, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 7,2 mm en een gladde, convexe oppervlak aan beide zijden, met de markering "W" aan één zijde.

Cholespark 30000 IU: gele, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 13,2 mm en een gladde, convexe oppervlak aan beide zijden.

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van vitamine D deficiëntie (serum 25(OH)D < 25 nmol/l).
- Preventie van vitamine D deficiëntie bij patiënten met een hoogrisico.
- Als adjuvans bij osteoporosetherapie bij patiënten met een vitamine D deficiëntie of patiënten die een risico lopen op een vitamine D tekort.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosis moet worden vastgesteld op individuele basis, afhankelijk van de omvang van de behoefte aan vitamine D-supplementatie. Cholespark 800 IE en 1000 IE filmomhulde tabletten zijn geschikt voor dagelijkse vitamine D-supplementatie, terwijl de doses van 7000 IE en 30.000 IE hoeveelheden bevatten die gelijk zijn aan respectievelijk de wekelijkse en maandelijkse vitamine D- doses. Dit moet in aanmerking worden genomen en de dosering moet worden vastgesteld door een arts.

Neem de desbetreffende nationale richtlijnen in acht.

#### Dosering

Volwassenen en ouderen:

- Preventie van vitamine D-deficiëntie (onderhoud):
  - voor volwassenen en ouderen: 800-1600 IE/dag of een equivalente wekelijkse of maandelijkse dosis;
  - voor volwassenen en ouderen met osteoporose: maximaal 2000 IE/dag of een equivalente wekelijkse of maandelijkse dosis.
- Behandeling van vitamine D-deficiëntie (oplaaddosis):
  - 800-4000 IE/dag of een equivalente wekelijkse of maandelijkse dosis.

Patiënten dienen extra calcium toegediend te krijgen indien de inname via de voeding onvoldoende is.

*Leverinsufficiëntie:* Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde leverfunctie.

Tijdens vitamine D-behandeling is inname van calcium en fosfor van fundamenteel belang met betrekking tot het succes van de behandeling.

Voor aanvang van de vitamine D-therapie, dienen voedingsgewoonten van de patiënt zorgvuldig te worden geëvalueerd door de arts en dient rekening te worden gehouden met het gehalte van kunstmatig toegevoegde vitamine D van bepaalde soorten voedsel.

#### Pediatrische patiënten

Cholespark mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Dosering voor kinderen (12-18 jaar):

- 800 IE per dag, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt op de behandeling. Mag alleen worden toegediend onder medisch toezicht.

#### Wijze van toediening

Cholespark filmomhulde tabletten mogen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ziekten/aandoeningen gepaard gaande met hypercalcemie en/of hypercalciurie.
- Calcium nefrolithiase, nefrocalcinose, hypervitaminose-D
- Ernstige nierfunctiestoornissen

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens een langdurige behandeling moet de dosis voor de patiënten bepaald worden op individuele basis door het regelmatig checken (initieel wekelijks, vervolgens elke 2-4 weken) van de plasma calcium niveaus.

Tijdens een langdurige behandeling moeten het calciumgehalte in het serum, de urinaire excretie van calcium en de nierfunctie worden gecontroleerd door meting van de serum-creatinine gehalten. Deze controles zijn vooral belangrijk bij oudere patiënten die gelijktijdig hartglycosiden of diuretica innemen (zie paragraaf 4.5) en in het geval van hyperfosfatemie, evenals voor patiënten met een verhoogd risico op lithiasis.

In het geval van hypercalciurie (meer dan 300 mg (7,5 mmol) / 24 uur) of tekenen van verminderde nierfunctie moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden stopgezet.

Vitamine D mag met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een verminderde nierfunctie. In dit geval is het monitoren van calcium- en fosfaatspiegels noodzakelijk, en er moet rekening worden gehouden met het risico op calcificatie van zachte weefsels.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van cholecalciferol niet normaal gemetaboliseerd en dienen andere vormen van vitamine D gebruikt te worden.

Vergelijkbare controle is nodig voor kinderen van wie de moeder een behandeling met vitamine D in farmacologische hoeveelheden ontvangt. Sommige kinderen kunnen met verhoogde gevoeligheid reageren op de effecten van vitamine D.

Cholespark tabletten mogen niet worden ingenomen indien pseudohypoparathyroidisme aanwezig is (de behoefte aan vitamine D kan worden verminderd door de soms normale gevoeligheid voor vitamine D, met een risico van langdurige overdosis). In dergelijke gevallen zijn beter beheersbare vitamine D-derivaten beschikbaar.

Cholespark filmomhulde tabletten moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met sarcoïdose vanwege 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.

Als nog andere vitamine D-bevattende geneesmiddelen worden ingenomen, dient men rekening te houden met het gehalte aan vitamine D dat deze geneesmiddelen bevatten. Het gelijktijdig gebruik van multivitaminen en voedingssupplementen die vitamine D bevatten, moet worden vermeden.

Geneesmiddelen die botresorptie remmen verminderen de calcium hoeveelheden die zijn verkregen uit het bot. Om dit te voorkomen is het noodzakelijk om vitamine D in te nemen en te zorgen voor een voldoende hoog calciumgehalte, en is gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die botontwikkeling verbeteren nodig.

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Sucrose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie en glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

#### Pediatrische patiënten

Cholespark mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 12 jaar.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik met calcium bevattende producten toegediend in hoge doses kan het risico op hypercalcemie vergroten. Thiazidediuretica verminderen de uitscheiding van calcium met de urine. Regelmatige controle van het serum calcium niveau is noodzakelijk in het geval van gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica of met grote doses calcium-bevattende producten vanwege het verhoogde risico op hypercalcemie.

De effecten van digitalis en andere hartglycosiden kunnen versterkt worden door de orale toediening van calcium gecombineerd met vitamine D. Strikt medisch toezicht is nodig en, indien nodig, controle van het ECG en calcium.

Systematische corticosteroiden remmen de opname van calcium. Langdurig gebruik van corticosteroiden kan het effect van vitamine D tegengaan.

Gelijktijdige behandeling met ionen-uitwisselende harsen (zoals cholestyramine) of laxantia (zoals paraffineolie) kan de absorptie van vitamine D verminderen.

Producten die magnesium bevatten (zoals antacida) dienen niet te worden ingenomen tijdens de vitamine D behandeling vanwege het risico van hypermagnesiëmie.

Anticonvulsiva, hydantoïne, barbituraten of primidon kunnen het effect van vitamine D verminderen door de activering van het microsomale enzymstelsel.

Gelijktijdig gebruik van calcitonine, etidronaat, gallium nitraat, pamidronaat of plicamycine met vitamine D kan het effect van deze producten tijdens hypercalcemie behandeling tegenwerken.

Het gelijktijdig toedienen van producten die fosfordeeltjes in grote doses bevatten kan het risico van hyperfosfatemie vergroten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De aanbevolen dagelijkse inname voor zwangere vrouwen is 400 IE. Bij vrouwen met vitamine D deficiëntie kan een hogere dosis echter vereist zijn. Tijdens de zwangerschap dienen vrouwen het advies van hun arts te volgen aangezien hun behoeften kunnen variëren afhankelijk van de ernst van hun ziekte en hun respons op de behandeling.

Dagelijkse inname van vitamine D tijdens de zwangerschap mag niet hoger zijn dan 600 IE. Overdosering met vitamine D heeft aangetoond teratogene effecten te veroorzaken bij dierproeven. Bij zwangere vrouwen dient overdosering van vitamine D<sub>3</sub> te worden vermeden, aangezien langdurige hypercalcemie soms in verband wordt gebracht met vertraging van de lichamelijke en mentale ontwikkeling, supra-aortastenoze en retinopathie bij het kind.

##### Borstvoeding

Cholesterin mag gebruikt worden tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt. Vitamine D en zijn metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer additionele vitamine D aan het kind wordt gegeven.

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

Er zijn geen beschikbare gegevens over het negatieve effect van het product op het vermogen om te rijden en machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn hieronder vermeld, per frequentie en systeemorgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

##### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Niet bekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens): overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem of larynxoedeem.

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

Soms: Hypercalcemie en hypercalciurie.

##### *Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Zelden: pruritis, huiduitslag en 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosis van het product kan hypervitaminose, hypercalcemie en hyperfosfatemie veroorzaken. Symptomen van hypercalcemie: anorexia, dorst, misselijkheid, braken, constipatie, abdominale pijn, spierzwakte, vermoeidheid, verwardheid, polydipsie, polyurie, botpijn, verkalking in de nieren, nierstenen, vertigo en hartritmestoornissen in ernstige gevallen. Hypercalcemie kan in extreme gevallen leiden tot een coma of zelfs de dood. Een aanhoudend hoog gehalte aan calcium kan irreversibele nierinsufficiëntie en calcificatie van zacht weefsel veroorzaken.

Behandeling van hypercalcemie: de behandeling met vitamine D (en calcium) dient te worden gestaakt. Tegelijkertijd moet het gebruik van thiazidediuretica, lithium, vitamine D en A evenals hartglycosiden worden stopgezet. Bij patiënten met verminderde bewustzijn is ook maaglediging noodzakelijk. Rehydratatie en mono- of combinatietherapie met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroïden mag worden gebruikt afhankelijk van de ernst van de overdosering. Serum elektrolyten niveaus, de nierfunctie en de diurese dienen te worden gecontroleerd. In ernstige gevallen kunnen ECG en centraal veneuze drukmeting nodig zijn.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vitamine D en analogen, cholecalciferol, ATC-code: A11CC05

#### Werkingsmechanisme

Vitamine D verhoogt de gastro-intestinale absorptie van calcium, verhoogt de calcium reabsorptie in de nieren en botvorming, en verlaagt het niveau van parathyreoïdhormoon (PTH). Vitamine D receptoren zijn aanwezig in verscheidene andere weefsels naast het skelet en derhalve heeft vitamine D een divers effect op verschillende fysiologische processen. Wat betreft het effect op cellulair biologisch niveau zijn er studieresultaten beschikbaar met betrekking tot de autocriene / paracriene realisatie van groei en differentiatie controle op hematopoietische en immuuncellen, huid-, skelet- en gladde spiercellen, als ook op de cellen van de hersenen, lever en bepaalde endocriene organen.

Doseringen lager dan 800 IE dosis volgend uit eerdere aanbevelingen zijn voldoende voor de handhaving van de ideale vitamine D aanvulling, maar niet voldoende voor de behandeling van vitamine D deficiëntie. De vitamine D supplementatie die nodig is voor de behandeling van osteoporose dient onderscheiden te worden van de behandeling van vitamine D deficiëntie en van therapeutische doses vitamine D monotherapie.

**Het eenmaal per week/eens per maand toedienen van de wekelijkse/maandelijks totale dosis resulteert in hetzelfde effect als dagelijkse toediening vanwege de farmacokinetische parameters van vitamine D (zie rubriek 5.2). De meeste ervaring uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is echter afkomstig van dagelijkse doseringen.**

Dagelijkse 200 IE en 400 IE vitamine D heeft een toename veroorzaakt van het gehalte aan mineralen in het dijbeen met respectievelijk 14,3% en 17,2% in een 1 jarige, gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd met 228 adolescente meisjes. De dagelijkse dosis van 400 IE heeft het mineraalgehalte in de wervelkolom ook aanzienlijk doen toenemen. Tegelijkertijd is het serum 25 (OH)D niveau verhoogd met  $5,7 \pm 15,7$  nM en  $12,4 \pm 13,7$  nM in de groep die 200 IE tot 400 IE doses innamen, terwijl het niveau daalde met  $6,7 \pm 11,3$  nM in de placebogroep.

Vitamine D verhoogt het botresorptie verlagende effect van calcium zeer effectief, doordat het een effect heeft op de toename in de calcium absorptie. In een studie met 148 oudere, postmenopauzale vrouwen, resulteerde gelijktijdige toediening van 800 IE vitamine D (cholecalciferol) en 1200 mg calcium in een toename van 72% van het 25 (OH)D niveau en een afname van 17% in PTH in vergelijking met supplementatie met enkel calcium.

Een klinische studie uitgevoerd met vitamine D-deficiënte patiënten die behandeld werden in het ziekenhuis toonde aan dat dagelijkse supplementatie met 100 mg calcium en 800 IE vitamine D gedurende 6 maanden plasma niveaus van de 25-hydroxylised metaboliet van vitamine D normaliseerde, secundaire hyperparathyreosis mitigeerde en alkalische fosfatase verminderde.

Bij spierzwakte of verminderde spiermassa (bijvoorbeeld bij oudere patiënten of patiënten met een beroerte) heeft supplementatie met vitamine D in een dosis van 800 IE (of hoger) een duidelijk aangetoond effect op spierkracht: het verminderde het aantal valpartijen en had een gunstig effect op de spiermassa.

In een andere klinische studie toonden de resultaten aan dat gelijktijdige toediening van vitamine D en calcium-citraat het risico op vallen als gevolg van spierzwakte bij ouderen verlaagt. In een 3-jaar placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie uitgevoerd met 445 patiënten ouder dan 65 jaar, ontvingen de deelnemers calciumcitraat malaat overeenkomend met 700 IE vitamine D/dag en 500 mg elementair calcium/dag en dit resulteerde in een aanzienlijke daling (46%) van het risico op vallen (OR 0,54; 95% CI, 0,30-0,97) onder behandelde vrouwen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Vet-oplosbare vitamine D<sub>3</sub> wordt geabsorbeerd door de dunne darm in aanwezigheid van galzuren met behulp van micellum en komt in het bloed via het lymfestelsel.

### Distributie

Na absorptie komt vitamine D<sub>3</sub> in het bloed als onderdeel van chylomicronen. Vitamine D<sub>3</sub> wordt snel verdeeld, voornamelijk naar de lever waar het wordt omgezet in 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, de belangrijkste opslagvorm. Kleine hoeveelheden worden verdeeld naar vet- en spierweefsel en hier als vitamine D<sub>3</sub> opgeslagen voor later vrijgifte in de circulatie. Circulerende vitamine D<sub>3</sub> wordt gebonden aan vitamine D-bindend eiwit.

### Biotransformatie

Vitamine D<sub>3</sub> wordt snel gemetaboliseerd naar 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> door hydroxylering in de lever, en wordt vervolgens in de nieren omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, de biologisch actieve vorm. Verdere hydroxylering vindt plaats voorafgaand aan de eliminatie. Een klein deel van de vitamine D<sub>3</sub> ondergaat glucuronidatie voor eliminatie.

### Eliminatie

Vitamine D en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de feces en urine.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er is geen verdere informatie beschikbaar over de veiligheid van het product, naast de informatie die is gegeven in andere delen van de samenvatting van de productkenmerken.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Cellactose 80 (lactosemonohydraat en poedervormige cellulose (E460 (ii)), gemodificeerd voedsel zetmeel, maïszetmeel, croscarmellose natrium (E468), sucrose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), colloïdaal waterhoudende siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E572), natriumascorbaat (E301), middellange keten triglyceriden, DL-alfa-tocoferol (E307).

#### Buitenlaag:

Opadry II Yellow 85F 32659, bestaande uit: polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol, talk (E553b), chinolinegeel aluminium lak (E104), geel ijzeroxide (E172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

800 IE, 1000 IE, 7000 IE en 30000 IE (in blisterverpakkingen): 2 jaar  
800 IE (in tablettencontainer): 9 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakkingen: bewaren beneden 25°C. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Tablettencontainer: bewaren in de oorspronkelijke tablettencontainer ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Cholespark 800 IE filmomhulde tabletten: 30, 60 of 90 filmomhulde tabletten in ondoorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen en doos. 250 filmomhulde tabletten in plastic HDPE-container met LDPE-dop, in een doos.

Cholespark 1000 IE filmomhulde tabletten: 30, 60 of 90 filmomhulde tabletten in ondoorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen en doos.

Cholespark 7000 IE filmomhulde tabletten: 4, 8, 12 of 32 filmomhulde tabletten in ondoorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen en doos.

Cholespark 30000 IE filmomhulde tabletten: 1, 2, 3, 4, 6, 8 of 12 filmomhulde tabletten in ondoorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen en doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **7. HOUDER VANDE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDELBRENGEN**

Pharma Patent Kft.  
2000 Szentendre  
Szentlászlói út 44.  
Hongarije

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDELBRENGEN**

Cholespark 800 IE filmomhulde tabletten	RVG 113925
Cholespark 1000 IE filmomhulde tabletten	RVG 113926
Cholespark 7000 IE filmomhulde tabletten	RVG 113927
Cholespark 30000 IE filmomhulde tabletten	RVG 113928

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2015

Datum van laatste verlenging: 14 november 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5; 27 oktober 2021