

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colecalciferol Benferol 25.000 IE zachte capsules
Colecalciferol Benferol 50.000 IE zachte capsules
Colecalciferol Benferol 100.000 IE zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Colecalciferol Benferol 25.000 IE:
Elke capsule bevat 0,625 mg colecalciferol, overeenkomend met 25.000 IE vitamine D3.

Colecalciferol Benferol 50.000 IE:
Elke capsule bevat 1,25 mg colecalciferol, overeenkomend met 50.000 IE vitamine D3.

Colecalciferol Benferol 100.000 IE:
Elke capsule bevat 2,5 mg colecalciferol, overeenkomend met 100.000 IE vitamine D3.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 25.000 IE capsule bevat 0,069 mg Allura Rood AC (E129)

Elke 50.000 IE capsule bevat 0,082 mg Allura Rood AC (E129)

Elke 100.000 IE capsule bevat 0,02 mg Allura Rood AC (E129) en 0,12 mg Zonnegeel FCF (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Colecalciferol Benferol 25.000 IE
Lichtrode, ovale, zachte capsule. Het bevat een gelige, olieachtige vloeistof. Op elke capsule staat "25" gedrukt in witte inkt. De afmetingen van de capsule zijn 12,8 mm x 8,5 mm.

Colecalciferol Benferol 50.000 IE
Rode, ovale, zachte capsule. Het bevat een gelige, olieachtige vloeistof. Op elke capsule staat "50" gedrukt in witte inkt. De afmetingen van de capsule zijn 12,8 mm x 8,5 mm.

Colecalciferol Benferol 100.000 IE
Oranje, ovale, zachte capsule. Het bevat een gelige, olieachtige vloeistof. Op elke capsule staat "100" gedrukt in witte inkt. De afmetingen van de capsule zijn 12,8 mm x 8,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en behandeling van vitamine-D-deficiëntie bij volwassenen en adolescenten met een vastgesteld risico.

Als adjuvans bij specifieke osteoporosebehandeling bij patiënten die een risico lopen op vitamine-D-deficiëntie, bij voorkeur in combinatie met calcium.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient individueel te worden bepaald door de behandelend arts, afhankelijk van de hoeveelheid benodigde vitamine-D-supplementatie.

Preventie van vitamine-D-deficiëntie

25.000 IE/2 maanden – 25.000 IE/maand.

Behandeling van vitamine-D-deficiëntie

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 capsule van 100.000 IE kan worden ingenomen als enkelvoudige dosis of equivalent (4 x 25.000 IE of 2 x 50.000 IE in 1 week).

Noodzakelijke aanvullende behandeling met Colecalciferol Benferol 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 individuele patiënt. Een startbehandeling van vitamine-D-deficiëntie dient gevolgd te worden door een onderhoudstherapie-dosis (cole)calciferol.

Osteoporose - 25.000 IE/maand.

Speciale patiëntencategorieën

Nierinsufficiëntie

Colecalciferol Benferol mag niet in combinatie met calcium worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten mag geen hoge dosis colecalciferol worden gebruikt.

Wijze van toediening

Oraal - De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde

hulpstoffen.

- Hypercalciëmie en/of hypercalciurie.
- Nefrolithiase.
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Hypervitaminose D
- Pseudohypoparathyreoïdie aangezien de benodigde hoeveelheid vitamine D verminderd kan zijn als gevolg van fasen van normale vitamine-D-gevoeligheid, met het risico van langdurige overdosering. Hiervoor zijn beter beheersbare vitamine-D-derivaten beschikbaar.
- Pediatrische patiënten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens een langdurige behandeling met Colecalciferol Benferol moet het calciumgehalte in het serum en de urine gevolgd worden en moet de nierfunctie gecontroleerd worden door metingen van de serumcreatininespiegels. Deze controles zijn extra belangrijk bij ouderen en bij gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica. In geval van hypercalciëmie of tekenen van nierfunctiestoornissen moet de dosis verminderd worden of moet de behandeling stopgezet worden. 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.

Colecalciferol Benferol moet met extra voorzichtigheid worden gebruikt aan patiënten met een gestoorde urinaire uitscheiding 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.

Colecalciferol Benferol moet met voorzichtigheid voorgeschreven worden bij 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 Colecalciferol Benferol, moet het effect op het calcium- en fosfaatmetabolisme regelmatig worden gecontroleerd.

Wanneer andere geneesmiddelen worden voorgeschreven die vitamine D bevatten, moet rekening gehouden worden met de dosis vitamine D in Colecalciferol Benferol. De extra toediening van vitamine D of calcium mag uitsluitend onder medisch toezicht plaatsvinden. In zulke gevallen moet het calciumgehalte in het serum en de urine gevolgd worden (zie hierboven).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenytoïne of barbituraten kunnen de werking van vitamine D verminderen.

Thiazide-diuretica kunnen hypercalciëmie veroorzaken als gevolg van een verminderde calciumexcretie via de nieren. Bij langdurige behandeling dienen de calciumwaarden van plasma en urine daarom regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van glucocorticoïden kan het effect van vitamine D verminderen.

De toxiciteit van hartglycosiden kan toenemen tijdens behandeling met vitamine D als gevolg van het verhoogde calciumgehalte (risico van hartritmestoornissen). Het ECG en de calciumwaarden van plasma en urine dienen bij zulke patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige behandeling met ionen-uitwisselende harsen zoals colestyramine of laxantia zoals

paraffineolie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Orlistat kan de absorptie van colecalfiferol verminderen omdat het in vet oplosbaar is.

Het cytotoxische middel dactinomycine en imidazool-antimycotica interfereren met de vitamine-D-activiteit doordat zij de omzetting van 25-hydroxyvitamine D in 1,25-dihydroxyvitamine D door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vitamine-D-deficiëntie is schadelijk voor moeder en kind. Er zijn geen aanwijzingen dat de aanbevolen doseringen van vitamine D3 schadelijk zijn voor het embryo/de foetus. Uit dieronderzoek is gebleken dat hoge doses vitamine D een teratogeen effect hebben. Overdosering van vitamine D moet vermeden worden tijdens de zwangerschap, aangezien verlengde hypercalciëmie kan leiden tot fysieke en psychische retardatie, supraalvulaire aortastenose en retinopathie van het kind. Een hoge dosis Colecalciferol Benferol mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien dit absoluut noodzakelijk is en dan alleen onder medisch toezicht.

Borstvoeding

Vitamine D3 en de metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij zuigelingen. Colecalciferol Benferol kan in geval van vitamine-D-deficiëntie in de aanbevolen doseringen worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Naar verwachting hebben normale endogene vitamine-D-spiegels geen negatief effect op de vruchtbaarheid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties: 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 bijwerkingen zijn het gevolg van overdosering.

Afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling kan ernstige en langdurige hypercalciëmie optreden met acute (hartritmestoornissen, misselijkheid, braken, psychische symptomen, bewustzijnsstoornissen) en chronische (grotere drang tot urineren, toegenomen dorst, verlies van eetlust, gewichtsverlies, nierstenen, nierverskalking, verskalking in weefsels buiten het skelet) gevolgen. Zeer zelden is een fatale uitkomst gemeld (zie ook rubriek 4.4, 4.5 en 4.9).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Ergocalciferol (vitamine D₂) en colecalciferol (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 bijnierschilddklierfunctie. Zuigelingen en kleine kinderen kunnen gevoelig reageren op veel lagere concentraties. Daarom wordt deze groep gewaarschuwd voor inname van vitamine D zonder medisch toezicht.

Overdosering leidt tot verhoogde fosforspiegels in serum en urine, alsook tot hypercalciëmiësyndroom en dit kan ook kalkafzettingen veroorzaken in de weefsels en vooral in de nieren (nephrolithiase, nephrocalcinose) en in de vaten.

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

Maatregelen bij 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 te bestaan uit een dieet dat weinig tot geen calcium bevat, overvloedige vloeistof-inname, toename van de urine-uitscheiding door de nieren door middel van het geneesmiddel furosemide, evenals de toediening van glucocorticoïden en calcitonine.

Indien de nieren goed functioneren kan het calciumgehalte worden verlaagd door infusies van een isotone natriumchlorideoplossing (3-6 liter per 24 uur) met toevoeging van furosemide en in sommige omstandigheden ook 15 mg/kg lichaamsgewicht/uur natriumedetaat, dit alles onder continue monitoring van de calciumconcentraties en ECG-bewaking. Bij oligurie is echter hemodialyse (calciumvrij dialysaat) aangewezen.

Er bestaat geen speciaal antidotum.

Het verdient aanbeveling om patiënten die chronisch behandeld worden met hogere doses vitamine D, te wijzen op de symptomen van mogelijke overdosering (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 categorie: Vitamine D en analogen, colecalciferol, 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 hydroxylatiestappen, eerst in de lever (positie 25) en vervolgens in het nierweefsel (positie 1). Samen met het parathormoon en calcitonine heeft 1,25-dihydroxycholecalciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. Bij vitamine-D-deficiëntie verkalkt het skelet niet (resulterend in rachitis) of treedt botontkalking op (resulterend in osteomalacie).

Op grond van de productie, de fysiologische regulatie en het werkingsmechanisme zou vitamine D3 beschouwd moeten worden als een pre-steroïde hormoon. Als toevoeging op de fysiologische aanmaak van colecalciferol in de huid kan cholecalciferol worden gegeven 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, kunnen overdosering en vergiftiging voorkomen. Ergocalciferol (vitamine D2) wordt gesynthetiseerd door planten. In het menselijk lichaam wordt het metabolisch op dezelfde wijze als colecalciferol 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. Alimentaire vitamine-D-voorziening 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, eidooier, melk, zuivelproducten en avocado.

Deficiëntie-ziekten kunnen 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 alimentaire inname, onvoldoende blootstelling aan UV-licht, malabsorptie en maldigestie, levercirrose en nierinsufficiëntie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vitamine D

Blootstelling aan de zon: UVB-licht zet 7-dehydrocholesterol dat zich in de huid bevindt, om in colecalciferol.

Absorptie: Vitamine D wordt gemakkelijk geabsorbeerd in de dunne darm. Voedselinname kan de absorptie van vitamine D versterken.

Distributie en biotransformatie: Colecalciferol en zijn metabolieten circuleren in het bloed, gebonden aan een specifiek globuline. Colecalciferol wordt in de lever door hydroxylering omgezet tot 25-hydroxycholecalciferol. Dit wordt dan verder in de nieren omgezet tot 1,25-dihydroxycholecalciferol. 1,25-dihydroxycholecalciferol is de actieve metaboliet die

verantwoordelijk is voor de verhoogde calciumabsorptie. Vitamine D die niet gemetaboliseerd wordt, wordt opgeslagen in het vet- en spierweefsel.

Na een enkelvoudige dosis colecalciferol worden de maximale serumconcentraties van de primaire opslagvorm bereikt na ongeveer 7 dagen. 25(OH)D₃ wordt vervolgens langzaam geëlimineerd met een schijnbare halfwaardetijd in serum van circa 50 dagen. Colecalciferol en zijn metaboliëten worden hoofdzakelijk uitgescheiden met de gal en de faeces.

Eliminatie: Vitamine D wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de gal en de faeces, en een klein percentage met de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In doses die veel hoger lagen dan de therapeutische doses bij de mens, werd teratogeniciteit waargenomen in dierstudies. Er zijn geen andere relevante gegevens beschikbaar dan de gegevens die elders in de *Samenvatting van de productkenmerken* zijn genoemd (zie rubriek 4.6 en 4.9).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

all-rac-alfa-tocoferol (E307)
Middellangeketentriglyceriden

Capsulewand

Glycerol
Gelatine
Middellangeketentriglyceriden
Allura rood AC (E129)
Zonnegeel FCF (E110) (alleen 100.000 IE)
Gezuiverd water

Drukinkt

Schellak (E904)
Titaandioxide (E171)
Simeticon
Ammoniumhydroxide (E527)
Propyleenglycol (E1520)
N-butyl alcohol
Isopropyl alcohol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 capsules verpakt in een PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakking, die in een kartonnen doos zijn verpakt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere 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

Consilient Health Limited.
Floor 3, Block 3, Miesian Plaza,
Dublin 2, D02 Y754,
Ierland

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

Colecalciferol Benferol 25.000 IE zachte capsules	RVG 117092
Colecalciferol Benferol 50.000 IE zachte capsules	RVG 117094
Colecalciferol Benferol 100.000 IE zachte capsules	RVG 117095

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2016

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 23 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 6.1: 30 januari 2024