

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dekristol 25.000 IE harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 0,625 mg cholecalciferol (overeenkomend met 25.000 IE vitamine D3).

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat zonnegeel FCF (E 110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde gelatine capsules, formaat 3, met een ondoorzichtige gele romp en dop, gevuld met een kleurloze tot iets gele, olieachtige vloeistof. De capsules hebben een kleurloze band.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- behandeling van vitamine D-tekort (25(OH)D in serum < 25 nmol/l)
- preventie van vitamine D-tekort bij volwassenen met een geïdentificeerd risico wanneer therapietrouw niet bereikt wordt met dagelijkse toediening van lage dosissen cholecalciferol

Dekristol is geïndiceerd bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering moet individueel door de behandelend arts worden bepaald afhankelijk van de mate van benodigde vitamine D-suppletie. De dosis moet worden aangepast aan de gewenste 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D)-serumspiegels, de ernst van de aandoening en de reactie van de patiënt op de behandeling.

##### Behandeling van vitamine D-tekort

###### *Volwassenen:*

Eenmaal per week 25.000 IE gedurende 8 tot 12 weken.

Na de eerste maand kunnen lagere dosissen worden overwogen.

##### Preventie van vitamine D-tekort

###### *Volwassenen:*

25.000 IE/maand.

De nationale doseringsaanbevelingen voor het behandelen van een vitamine D-tekort kunnen ook worden gevolgd.

##### Speciale patiëntgroepen

### *Pediatrische patiënten*

Dekristol harde capsules mogen niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

De dosering hoeft voor patiënten met leverinsufficiëntie niet te worden aangepast.

### *Patiënten met nierinsufficiëntie/hypercalciëmie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een eGFR > 30 ml/min zonder hyperparathyreoïdie en hyperfosfatemie (zie rubriek 4.4).

Dekristol mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met voldoende water, bij voorkeur tijdens de hoofdmaaltijd van de dag.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, zonnegeel FCF (E 110) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypercalciëmie
- Hypercalciurie
- Hypervitaminose D
- Pseudohypoparathyreoïdie
- Nefrolithiase
- Ernstige nierinsufficiëntie

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dekristol mag niet worden gebruikt door personen die bijzonder vatbaar zijn voor de vorming van nierstenen die calcium bevatten.

Dekristol moet bijzonder voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten die behandeld worden met benzothiadiazinederivaten en bij geïmmobiliseerde patiënten (vanwege het risico op hypercalciëmie, hypercalciurie). Bij deze patiënten moeten de calcium- en fosfaatspiegels regelmatig worden gecontroleerd. Ook moet rekening worden gehouden met het risico op calcificatie van weke delen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt cholecalciferol niet op de normale wijze gemetaboliseerd en zijn er om die reden andere vormen van vitamine D noodzakelijk.

Dekristol mag uitsluitend bijzonder voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die sarcoidose hebben, omdat er dan risico bestaat op een verhoogde omzetting van vitamine D in de actieve metabolieten daarvan. Bij deze patiënten moeten de calciumspiegels in het plasma en calciumconcentraties in de urine regelmatig worden gecontroleerd.

Dekristol mag niet worden gebruikt als er pseudohypoparathyreoïdie aanwezig is (de noodzaak voor vitamine D kan verminderd zijn door de soms normale gevoeligheid voor vitamine D met een risico op overdosering op de lange termijn). Voor dergelijke gevallen zijn er vitamine D-derivaten beschikbaar die beter hanteerbaar zijn.

Tijdens behandeling met een equivalente dagelijkse dosering van meer dan 1.000 IE moeten de calciumspiegels in het serum en calciumconcentraties in de nieren regelmatig worden gecontroleerd, en moet ook de nierfunctie worden gecontroleerd via serumcreatininebepaling. Dergelijke regelmatige controles zijn in het bijzonder belangrijk bij oudere patiënten en tijdens gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5). Dit is ook van toepassing op patiënten die bijzonder vatbaar zijn voor de vorming van nierstenen die calcium bevatten.

In het geval van hypercalciëmie of tekenen van een verminderde nierfunctie, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt. Als er hypercalciurie optreedt (meer dan 7,5 mmol

equivalent aan 300 mg calcium/24 uur), moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt.

Bij individuele patiënten moet de noodzaak voor extra calciumppletie worden overwogen. Calciumppletie moeten worden gegeven onder zorgvuldige medische controle om hypercalciëmie te voorkomen.

Voorafgaand aan het starten van de vitamine D-behandeling moet de toestand van de patiënt zorgvuldig door de arts worden beoordeeld. Daarnaast moet er rekening gehouden worden met andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten en met kunstmatig toegevoegde vitamine D in bepaalde voedingsmiddelen.

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

##### Anti-epileptica en barbituraten:

Gelijktijdig gebruik van anti-epileptica (zoals fenytoïne) or barbituraten (en mogelijk andere geneesmiddelen die hepatische enzymen induceren) kunnen door metabole inactivatie het effect van vitamine D<sub>3</sub> verminderen.

##### Rifampicine:

Rifampicine kan de werkzaamheid van cholecalciferol verminderen door inductie van hepatische enzymen.

##### Isoniazide:

Isoniazide kan de werkzaamheid van cholecalciferol verminderen door remming van de metabole activering van cholecalciferol.

##### Ionenwisselaars, laxeremiddelen, orlistat:

Geneesmiddelen die leiden tot malabsorptie zoals orlistat, vloeibare paraffine of cholestyramine kunnen de gastrointestinale absorptie van vitamine D verminderen.

##### Actinomycine en imidazolen:

Het cytotoxische middel actinomycine en imidazole antischimmelmiddelen belemmeren de vitamine D<sub>3</sub>-activiteit door het remmen van de omzetting van 25-hydroxycholecalciferol tot 1,25-dihydroxycholecalciferol door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydrolase.

##### Glucocorticoïden:

Door een stijging van het metabolisme van vitamine D, kan het effect van vitamine D worden verminderd.

##### Thiazidediuretica:

Gelijktijdige toediening van benzothiadiazinederivaten (thiazidediuretica) verhogen het risico op hypercalciëmie door het verlagen van de calciumexcretie door de nieren. De calciumspiegel in het plasma en de calciumconcentratie in de urine moeten om die reden regelmatig worden gecontroleerd.

##### Metabolieten of analogen van vitamine D:

Combinaties van Dekristol met metabolieten of analogen van vitamine D moeten worden vermeden.

##### Hartglycosiden:

Orale toediening van vitamine D kunnen de werkzaamheid en toxiciteit van digitalis versterken als gevolg van een stijging van de calciumspiegels (risico op aritmieën van het hart). Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op ECG, calciumspiegels in het plasma en calciumconcentraties in de urine, en, indien van toepassing, op digoxine- of digitoxinespiegels in het plasma.

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

##### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van cholecalciferol bij zwangere vrouwen. Vitamine D-tekort is schadelijk voor moeder en kind, maar hoge dosissen vitamine D zijn in dierexperimenten teratogeen gebleken (zie rubriek 5.3).

Daarom moet een overdosis vitamine D tijdens de zwangerschap worden vermeden omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot fysieke en mentale achterstand, supraalvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind. Als vitamine D-suppletie tijdens de zwangerschap nodig is, moet vitamine D in lagere dosissen worden toegediend.

#### Borstvoeding

Vitamine D en de metabolieten daarvan worden in humane moedermelk uitgescheiden. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij baby's. Dekristol kan in geval van een vitamine D-tekort tijdens borstvoeding in de aanbevolen dosissen worden gebruikt. Daarmee moet rekening worden gehouden wanneer extra vitamine D aan het kind wordt toegediend.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van cholecalciferol op de vruchtbaarheid. Toch is het niet te verwachten dat normale endogene vitamine D-spiegels negatieve effecten hebben op de vruchtbaarheid.

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

Dekristol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen worden weergegeven op basis van systeem/orgaanklassen en frequenties.

Orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie van bijwerkingen (MedDRA)		
	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties zoals angioedeem of oedeem van de larynx
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypercalciëmie en hypercalciurie		
Maagdarmselaandoeningen			verstopping, winderigheid, misselijkheid, buikpijn, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, huiduitslag en urticaria	

Zonnegeel FCF (E 110) kan allergische reacties veroorzaken.

#### Melding van vermoedelijk 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen van een overdosering

Ergocalciferol (vitamine D2) en cholecalciferol (vitamine D3) hebben een relatief lage therapeutische index.

De drempel voor een vitamine D-intoxicatie ligt tussen de 40.000 en 100.000 IE per dag gedurende 1 tot 2 maanden bij volwassenen met een normale bijnierfunctie.

Acute en chronische overdosering met vitamine D3 kan leiden tot hypercalciëmie die kan aanhouden en mogelijk levensbedreigend is.

De symptomen van intoxicatie zijn niet echt kenmerkend en manifesteren zich als dorst, dehydratie, misselijkheid, braken, eerst frequente diarree daarna constipatie, anorexie, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, spierzwakte en aanhoudende slaperigheid, verlaagd bewustzijn, aritmie, azotemie, polydipsie en polyurie, en (in de preterminale fase) exsiccose. Om die reden wordt afgeraden vitamine D te gaan gebruiken zonder medisch toezicht.

Naast een stijging van de fosforspiegel in het serum en fosforconcentratie in de urine, kan een overdosering ook leiden tot een hypercalciëemiesyndroom dat vervolgens leidt tot calciumneerslag in weefsel en in het bijzonder in de nieren (nephrolithiase, nephrocalcinose, nierfalen) en in de bloedvaten.

### Therapeutische maatregelen in het geval van een overdosering

Bij symptomen van een chronische overdosering met vitamine D kunnen geforceerde diurese en het toedienen van glucocorticoïden en calcitonine noodzakelijk zijn.

In geval van een overdosering zijn maatregelen noodzakelijk voor het behandelen van vaak chronisch en mogelijk levensbedreigende hypercalciëmie.

Als eerste maatregel moet het gebruik van het vitamine D-product worden gestaakt; het kan enkele weken duren voordat hypercalciëmie als gevolg van een vitamine D-intoxicatie genormaliseerd is.

Afhankelijk van de ernst van de hypercalciëmie kan een dieet zonder calcium of met weinig calcium, royale hydratatie, geforceerde diurese door middel van furosemide, en het toedienen van glucocorticoïden en calcitonine worden gebruikt.

Als de nierfunctie toereikend is, kunnen infusies met een isotone NaCl-oplossing (3 tot 6 liter in 24 uur) – met toegevoegde furosemide en, in sommige gevallen, 15 mg/kg lichaamsgewicht/uur natriumedetaat, toegediend met voortdurende calcium en ECG monitoring – een bijzonder betrouwbaar calciumverlagend effect hebben. Voor oligoanurie is echter hemodialysetherapie (met een calciumvrij dialysaat) geïndiceerd.

Er is geen bekend specifiek tegengif.

Het wordt aanbevolen patiënten die een langdurige behandeling krijgen met hogere dosissen vitamine D, te informeren over de symptomen van een mogelijke overdosering (misselijkheid, braken, eerst frequente diarree daarna constipatie, anorexie, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, spierzwakte, slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Cholecalciferol (vitamin D3) wordt in de huid na blootstelling aan uv-straling door middel van synthese uit 7-dehydrocholesterol omgezet naar de biologisch actieve vorm daarvan

(1,25 dihydroxycholecalciferol) in twee hydroxylatiefases - allereerst in de lever (positie 25) en daarna in nierweefsel (positie 1). Samen met bijschildklierhormoon en calcitonine speelt 1,25 dihydroxycholecalciferol een uiterst belangrijke rol in het reguleren van de calcium- en fosfaatbalans. In zijn biologisch actieve vorm stimuleert vitamine D3 calciumabsorptie in het maagdarmsstelsel, opname van calcium in botmatrix en calciumafgifte uit botweefsel. In de dunne darm stimuleert het snelle en vertraagde calciumopname. Ook stimuleert het passief en actief transport van fosfaat. In de nieren remt het de uitscheiding van calcium en fosfaat door het stimuleren van tubulaire resorptie. De productie van bijschildklierhormoon (PTH) in de bijschildklieren wordt direct door de biologisch actieve vorm van cholecalciferol geremd. PTH-afscheiding wordt bovendien geremd door de verhoogde calciumopname in de dunne darm onder invloed van de biologisch actieve vitamine D3.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Op voedingspatroondosissen wordt vitamine D bijna geheel geabsorbeerd uit voeding. Het wordt samen met vetten uit voeding en galzuren geabsorbeerd, en toediening tijdens de belangrijkste maaltijd van de dag kan om deze reden absorptie verbeteren.

### Distributie en biotransformatie

Cholecalciferol wordt door middel van een microsomale hydroxylase in de lever gemetaboliseerd tot 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D3). Daarna wordt het in de nieren omgezet tot 1,25-dihydroxycholecalciferol, de biologisch actieve vorm.

Na een enkele orale dosis cholecalciferol worden na ongeveer een week de maximale serumspiegels bereikt van 25(OH)D3, de primaire opslagvorm. Daarna wordt 25(OH)D3 langzaam geëlimineerd met een kennelijke halfwaardetijd in serum van ongeveer 50 dagen. Na hoge dosissen vitamine D kunnen de 25-hydroxycholecalciferol-spiegels in het serum gedurende maanden verhoogd blijven.

Hypercalciëmie veroorzaakt door een overdosering kan enkele weken aanhouden (zie rubriek 4.9).

### Eliminatie

Gebonden aan een specifieke  $\alpha$ -globine circuleren de metabolieten in het bloed, en worden voornamelijk uitgescheiden in gal en feces.

### *Kenmerken bij specifieke groepen proefpersonen of patiënten*

Bij proefpersonen met nierinsufficiëntie wordt een 57% lagere metabole klaring gemeld dan bij gezonde vrijwilligers.

Bij proefpersonen met malabsorptie treden verminderde absorptie en verhoogde eliminatie van vitamine D3 op. Obese proefpersonen zijn minder goed in staat vitamine D3-spiegels te handhaven met blootstelling aan zonlicht, en hebben waarschijnlijke hogere orale dosissen vitamine D3 nodig om tekorten aan te vullen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinische toxiciteitsstudies met herhaalde dosissen werden uitsluitend bekeken op blootstellingen die beschouwd werden als voldoende hoger dan de maximale menselijke blootstelling, en dit gaf aan dat een dergelijke toxiciteit waarschijnlijk uitsluitend optreedt bij chronische overdosering wat hypercalciëmie zou kunnen veroorzaken.

Cholecalciferol heeft laten zien teratogeen te zijn bij dieren bij dosissen die significant hoger zijn dan de dosis bij mensen. Bij nakomelingen werden microcefalie, malformatie van het hart en afwijkingen aan het skelet bemerkt. Nakomelingen van drachtige konijnen die behandeld werden met hoge dosissen vitamine D hadden laesies die anatomisch leken op supraalvulaire aortastenose, en nakomelingen die deze veranderingen niet vertoonden, lieten vasculaire toxiciteit zien lijkend op die van volwassenen na acute vitamine D-toxiciteit. Cholecalciferol is ook foetotoxisch bij muizen met minder en kleinere nakomelingen uit drachtige muizen die gemiddelde en hoge dosissen vitamine D kregen. Op dosissen die equivalent zijn aan de dosissen die therapeutisch worden gebruikt, heeft cholecalciferol geen teratogene werking. Cholecalciferol heeft geen potentiële mutagene of carcinogene werking.

Behalve de risico's die vermeld staan in de rubrieken 4.6 en 4.9 van de Samenvatting van de productkenmerken, zijn er geen andere specifieke toxicologische risico's voor mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Triglyceriden, middellange keten  
Gelatine  
Silica, colloïdaal watervrij  
Titaniumdioxide (E 171)  
Chinolinegeel (E 104)  
Butylhydroxytolueen  
FD&C-geel nr. 6 (E 110)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren in de originele buitenverpakking ter bescherming tegen licht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Ondoorzichtige, witte PVC/PVdC-blisterverpakkingen met aluminiumfolie.  
Verpakkingsgrootten: 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 harde capsules

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**

mibe GmbH Arzneimittel  
Münchener Straße 15  
Brehna  
06796 Sachsen-Anhalt  
Duitsland

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

RVG 123138

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 2019

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.6 en 6.5: 3 maart 2021