

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thorens 25.000 IE harde capsules
Colecalciferol (vitamine D₃)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 625 microgram colecalciferol (vitamine D₃), overeenkomend met 25.000 IE.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Harde gelatinecapsule, gevuld met een olieachtige oplossing. Transparante romp en witte kap, met een groene streep.

De afmetingen van de capsule zijn 15,9 mm x 5,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Initiële behandeling van klinisch relevante vitamine D-deficiëntie bij volwassenen.

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-suppletie. De dosis dient te worden aangepast op geleide van de gewenste serumspiegels voor 25-hydroxy-colecalciferol (25(OH)D), de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt op de behandeling.

Aanbevolen dosering:

25.000 IE elke week.

Na de eerste maand kunnen lagere doseringen worden overwogen.

Na deze initiële behandeling kan onderhoudstherapie nodig zijn met een dosis die individueel wordt bepaald door de behandelend arts.

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

Speciale patiëntencategorieën

Nierinsufficiëntie

Thorens mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Thorens 25.000 IE harde capsules- PT/H/2370/003/IB/021

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

Pediatrische patiënten

Thorens 25.000 IE harde capsules worden niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Zwangerschap en borstvoeding

Thorens 25.000 IE harde capsules worden niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt.

Patiënten moet worden aangeraden om Thorens bij voorkeur in te nemen samen met een maaltijd (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen - "Absorptie").

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypercalciëmie, hypercalciurie.

Hypervitaminose D.

Nierstenen (nephrolithiase, nephrocalcinose) bij patiënten met huidige chronische hypercalciëmie.

Ernstige nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vitamine D₃ moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie en het effect op de hoeveelheden calcium en fosfaat moet worden gecontroleerd. Het risico op calcificatie van zacht weefsel moet in overweging worden genomen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van colecalciferol niet normaal gemetaboliseerd en moeten andere vormen van vitamine D worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden voor hart- en vaatziekten (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie - hartglycosiden inclusief digitalis).

Thorens moet met extra voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met benzothiadiazine-derivaten (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) en bij geïmmobiliseerde patiënten (risico van hypercalciëmie en hypercalciurie). Calciumwaarden van plasma en urine dienen bij deze patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Thorens moet met voorzichtigheid voorgeschreven worden bij patiënten met sarcoïdose, vanwege een mogelijke verhoging van het metabolisme van vitamine D₃ in de actieve vorm. Calciumwaarden van serum en urine dienen bij deze patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Thorens mag niet worden ingenomen indien er sprake is van pseudohypoparathyreoïdie (de behoefte aan vitamine D kan worden verminderd door de soms normale gevoeligheid voor vitamine D, met een risico van overdosering op de lange termijn). Voor deze gevallen zijn beter beheersbare vitamine D-derivaten beschikbaar.

Men moet rekening houden met de totale dosis vitamine D₃ in geval van behandeling met andere geneesmiddelen die al vitamine D bevatten, inname van voedingsmiddelen of melk verrijkt met vitamine D₃ en de mate van blootstelling van de patiënt aan zonlicht.

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een causaal verband tussen vitamine D₃-suppletie en nierstenen, maar het risico is aannemelijk, vooral in de context van gelijktijdige calciumsuppletie. De noodzaak van extra calciumsuppletie moet worden overwogen voor individuele patiënten. Calciumsupplementen moeten onder strikt medisch toezicht worden gegeven.

Thorens 25.000 IE harde capsules- PT/H/2370/003/IB/021

Tijdens langdurige behandeling met een dagelijkse dosering hoger dan 1.000 IE vitamine D₃ moeten de serumcalciumwaarden gecontroleerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van anti-epileptica (zoals fenytoïne) of barbituraten (en eventueel andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren) kan het effect van vitamine D₃ verminderen door metabolische inactivatie.

In geval van behandeling met thiazidediuretica, die de urinaire uitscheiding van calcium verminderen, wordt controle van de hoeveelheid calcium in het serum aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden kan het effect van vitamine D₃ verminderen.

In geval van behandeling met geneesmiddelen die digitalis en andere hartglycosiden bevatten, kan de toediening van vitamine D₃ het risico op digitalistoxiciteit (aritmie) verhogen. Streng medisch toezicht is nodig, samen met controle van de hoeveelheid calcium in het serum en electrocardiografische controle indien nodig.

Gelijktijdige behandeling met een ionenwisselaar zoals colestyramine, colestipolhydrochloride, orlistat of een laxerend middel zoals paraffineolie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D₃ verminderen.

Het cytotoxische middel actinomycine en imidazool-antimycotica interfereren met de vitamine-D₃-activiteit doordat zij de omzetting van 25-hydroxyvitamine D₃ in 1,25-dihydroxyvitamine D₃ door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase remmen.

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

Isoniazide kan de effectiviteit van colecalciferol reduceren door remming van de metabole activatie van colecalciferol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Thorens 25.000 IE harde capsules worden niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of borstvoeding. Er moet een lagere sterkte worden gebruikt.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colecalciferol (vitamine D₃) bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Langdurige overdosering van vitamine D moet voorkomen worden tijdens de zwangerschap, aangezien langdurige hypercalciëmie kan leiden tot fysieke en psychische retardatie, supraaortale aortastenose en retinopathie bij het kind. De aanbevolen dagelijkse inname voor zwangere vrouwen is 400 IE, maar bij vrouwen met een vitamine D₃-deficiëntie kan een hogere dosering nodig zijn (maximaal 2.000 IE/dag). 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. Behandeling met een hoge dosering vitamine D wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vitamine D₃ en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Vitamine D₃ kan indien nodig worden voorgeschreven tijdens de borstvoeding. Deze suppletie vervangt de toediening van vitamine D₃ bij de pasgeborene niet.

Overdosering bij zuigelingen veroorzaakt door moeders die borstvoeding geven is niet waargenomen, maar bij het voorschrijven van extra vitamine D₃ aan een kind dat borstvoeding krijgt, moet de dosering van extra vitamine D₃ die aan de moeder wordt gegeven in overweging worden genomen. Behandeling met een hoge dosering vitamine D wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Thorens op de vruchtbaarheid. Naar verwachting hebben normale endogene vitamine-D-spiegels echter geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens over het effect van Thorens op de rijvaardigheid. Een effect op de rijvaardigheid is echter onwaarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hypercalciëmie en hypercalciurie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: pruritus, 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Stop de behandeling met Thorens wanneer de calciëmie hoger is dan 10,6 mg/dl (2,65 mmol) of wanneer de calciurie hoger is dan 300 mg/24 uur bij volwassenen of 4-6 mg/kg/dag bij kinderen. Een overdosering manifesteert zich als hypercalciëmie en hypercalciurie, waarvan de symptomen onder meer de volgende zijn: misselijkheid, braken, dorst, obstipatie, polyurie, polydipsie en uitdroging. Chronische overdosering kan leiden tot vasculaire- en orgaancalcificatie als gevolg van hypercalciëmie.

Behandeling in geval van overdosering

Stop de toediening van Thorens en begin met rehydratatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine D₃ en analogen, colecalciferol

ATC-code: A11CC05

In zijn biologisch actieve vorm stimuleert vitamine D₃ de intestinale absorptie van calcium, opname van calcium in het osteoïd, en het vrijkomen van calcium uit botweefsel. In de dunne darm bevordert het de snelle en vertraagde calciumopname. Het passieve en actieve transport van fosfaat wordt ook gestimuleerd. In de nier remt het de uitscheiding van calcium en fosfaat door de tubulaire resorptie te bevorderen. De aanmaak van het parathyreoïdhormoon (PTH) in de bijnieren wordt direct

geremd door de biologisch actieve vorm van vitamine D₃. PTH-secretie wordt bovendien geremd door de verhoogde calciumopname in de dunne darm onder invloed van biologisch actieve vitamine D₃.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van vitamine D₃ is bekend.

Absorptie

Vitamine D₃ wordt goed geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal in de aanwezigheid van gal, zodat de toediening samen met de belangrijkste maaltijd van de dag de absorptie van vitamine D₃ kan vergemakkelijken.

Distributie en biotransformatie

Het wordt gehydroxyleerd in de lever om 25-hydroxy-colecalciferol te vormen en ondergaat dan verdere hydroxylering in de nieren om het actieve metaboliet 1,25-dihydroxy-colecalciferol (calcitriol) te vormen.

Eliminatie

De metabolieten circuleren in het bloed gebonden aan een specifieke alfa-globine. Vitamine D₃ en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal en de feces.

Eigenschappen bij specifieke groepen proefpersonen of patiënten

Bij patiënten met nierinsufficiëntie werd een 57% lagere metabole klaring gemeld in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten met malabsorptie komt verminderde absorptie en verhoogde eliminatie van vitamine D₃ voor.

Zwaarlijvige proefpersonen zijn minder in staat om de hoeveelheid vitamine D₃ op peil te houden door blootstelling aan de zon en zullen waarschijnlijk grotere orale doses vitamine D₃ nodig hebben om tekorten te vervangen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken bij verschillende diersoorten hebben aangetoond dat toxische effecten optreden bij dieren bij doseringen die veel hoger zijn dan die voor therapeutisch gebruik bij mensen. In toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde doseringen, waren de meest gemelde effecten een verhoogde calciurie en een verminderde fosfaturie en proteïnurie.

Hypercalciëmie is gemeld bij hoge doseringen. In een toestand van langdurige hypercalciëmie, werden meer histologische veranderingen (calcificatie) gezien in de nieren, hart, aorta, testes, thymus en intestinale mucosa.

Er is aangetoond dat colecalciferol (vitamine D₃) teratogeen is bij hoge doses bij dieren.

Bij doses gelijkwaardig aan deze voor therapeutisch gebruik, heeft colecalciferol (vitamine D₃) geen teratogene activiteit.

Colecalciferol (vitamine D₃) heeft geen potentieel mutagene of carcinogene activiteit.

Microcephalie, hartafwijkingen en skeletafwijkingen werden waargenomen bij de nakomelingen. Nakomelingen van drachtige konijnen die werden behandeld met hoge doses vitamine D hadden laesies die anatomisch lijken op die van supralvulaire aortastenose, en nakomelingen die deze laesies niet vertoonden, hadden vasculotoxiciteit vergelijkbaar met die van volwassen mensen na acute vitamine D-toxiciteit. Colecalciferol is ook foetotoxisch bij muizen, met minder en kleinere nakomelingen uit drachtige muizen die een matige of hoge dosis vitamine D kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde olijfolie
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide geel (E172)
Zwart ijzeroxide zwart (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De primaire verpakking is een Aluminium-PVC/PVDC-blisterverpakking in kartonnen dozen.
Verpakkingen van 3 capsules (1 blisterverpakking/doos), 4 capsules (1 blisterverpakking/doos), 8 capsules (2 blisterverpakkingen/doos), 12 capsules (3 blisterverpakkingen /doos) en 40 capsules (4 blisterverpakkingen/doos).

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

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Meucci, 36
56121 Pisa
Italië

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

Thorens 25.000 IE harde capsules - RVG 123302

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 10 maart 2022