

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calcin D3 Forte 500 mg/800 IE kauwtabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat calciumcarbonaat equivalent aan 500 mg calcium en cholecalciferolconcentraat (poedervorm) equivalent aan 800 IE (20 microgram) cholecalciferol (vitamine D<sub>3</sub>).

#### Hulpstof met bekend effect

sorbitol 290 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Witte, ronde kauwtabletten met een diameter van ongeveer 19 mm, gemarkeerd met het woord “Forte” op een zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Voorkomen en behandelen van een tekort aan calcium en vitamine D bij volwassenen en ouderen.
- Vitamine D- en calciumsupplement in aanvulling op de specifieke behandeling van osteoporose bij volwassenen die het risico lopen op een vitamine D- en calciumtekort.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

###### *Volwassenen en ouderen*

Een kauwtablet (500 mg/800 IE) dagelijks.

###### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig.

###### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Calcin D3 Forte mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Calcin D3 Forte moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie en de effecten op de calcium- en fosfaathomeostase moeten worden gemonitord. Er moet rekening worden gehouden met verkalking van de weke delen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CKD stadia 4-5), wordt vitamine D in de vorm van cholecalciferol niet normaal gemetaboliseerd en moet er een andere actieve vorm van vitamine D overwogen worden.

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevant gebruik van Calcin D3 Forte bij kinderen of adolescenten.

### Wijze van toediening

De tabletten kunnen worden gekauwd of de patiënt kan ze traag laten smelten in de mond.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aandoeningen en/of ziektes die leiden tot hypercalciëmie of hypercalciurie.
- Nierstenen (nephrolithiase).
- Nephrocalcinose.
- Hypervitaminose D.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

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

### *Laboratoriumtesten*

Bij een langdurige behandeling moeten de calcium- en fosfaatspiegels in het serum, de uitscheiding van calcium in de urine en de nierfunctie worden gemonitord. De nierfunctie moet worden gemonitord door middel van metingen van serumcreatinine. Het is vooral belangrijk om oudere patiënten te monitoren die gelijktijdig met hartglycosiden of diuretica worden behandeld (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met een sterke neiging tot steenvorming. In geval van hypercalciëmie (als de urineafscheiding meer dan 300 mg (7,5 mmol)/24 uur bedraagt) of bij tekenen van nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van minder dan 30 ml/minuut) dient de dosis te worden verlaagd afhankelijk van het calciumgehalte in het serum of dient de behandeling te worden stopgezet.

### *Patiënten met een nierinsufficiëntie*

Vitamine D moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met verminderde nierfunctie en de effecten op de calcium- en fosfaatspiegels moeten worden gemonitord. Er moet rekening worden gehouden met het risico op verkalking van de weke delen. 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).

### *Vitamine D en calcium in Calcin D3 Forte*

Het gehalte aan vitamine D (800 IE) in Calcin D3 Forte kauwtabletten moet in overweging worden genomen bij het voorschrijven van andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten. Extra doses van calcium of vitamine D moeten onder nauwlettend medisch toezicht worden ingenomen. In dergelijke gevallen is het noodzakelijk om het calciumgehalte in het bloed en de uitscheiding van calcium in de urine te monitoren.

De hoeveelheid calcium in Calcin D3 Forte (500mg) is lager dan de gewoonlijk aanbevolen dagelijkse inname. Daarom moet Calcin D3 Forte voornamelijk worden gebruikt door patiënten die vitamine D-supplementen nodig hebben, maar met een dagelijkse inname van calcium via de voeding van 500-700 mg. De inname van calcium via de voeding moet worden geëvalueerd door de voorschrijvende arts.

### *Patiënten met sarcoidose*

Calcin D3 Forte kauwtabletten moeten met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten die lijden aan sarcoidose, vanwege het risico op een verhoogd metabolisme van vitamine D naar zijn actieve vorm. Deze patiënten moeten worden gemonitord op het calciumgehalte in het serum en de urine.

### *Patiënten met osteoporose*

Calcin D3 Forte kauwtabletten moeten voorzichtig worden gebruikt bij geïmmobiliseerde patiënten met osteoporose vanwege het verhoogde risico op hypercalciëmie.

#### *Calcin D3 Forte bevat sorbitol*

Calcin D3 Forte kauwtabletten bevat 290 mg sorbitol in elke tablet. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### *Calcin D3 Forte bevat natrium*

Calcin D3 Forte bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

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

#### *Thiazidediuretica*

Thiazidediuretica verlagen de uitscheiding van calcium in de urine, en daarom moet, door het verhoogde risico op hypercalciëmie, het calciumgehalte in het serum regelmatig worden gemonitord tijdens gelijktijdige behandeling met thiazidediuretica.

#### *Fenytoïne of barbituraten en andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren*

Gelijktijdig gebruik van fenytoïne of barbituraten en andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren kunnen het effect van vitamine D<sub>3</sub> verminderen omdat het metabolisme van vitamine D<sub>3</sub> toeneemt.

Geneesmiddelen die direct of indirect de functie van bepaalde CYP-enzymen die verantwoordelijk zijn voor deze reacties veranderen, kunnen de biotransformatie en dus de fysiologische effecten van vitamine D veranderen. Sommige anti-epileptica kunnen de behoefte aan vitamine D verhogen (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon).

Rifampicine en isionazide kunnen de effectiviteit van vitamine D verminderen.

#### *Corticosteroïden*

Systemische corticosteroïden verminderen de absorptie van calcium. Corticosteroïden kunnen het effect van vitamine D tegengaan. Bij gelijktijdig gebruik kan het nodig zijn om de dosis Calcin D3 Forte te verhogen.

#### *Hartglycosiden*

Hypercalciëmie kan de toxiciteit van hartglycosiden verhogen tijdens behandeling met calcium en vitamine D. Patiënten moeten worden gemonitord door middel van een electrocardiogram (ECG) en het meten van het calciumgehalte in het serum.

#### *Levothyroxine*

Als gevolg van de verminderde absorptie van levothyroxine, kan de werkzaamheid van levothyroxine worden verminderd door gelijktijdig gebruik van calcium. Er moet een tijdsinterval van ten minste 4 uur worden gehouden tussen de toediening van calcium en die van levothyroxine.

#### *IJzer, zink en strontiumranelaatpreparaten*

Calciumzouten kunnen de opname van ijzer, zink en strontiumranelaat verminderen. Daarom moeten ijzer, zink en strontiumranelaatpreparaten ten minste 2 uur vóór of na Calcin D3 Forte worden ingenomen.

#### *Bifosfonaten*

Als gelijktijdig een bisfosfonaat wordt gebruikt, moet dit bifosfonaat ten minste 2 uur voor de inname van Calcin D3 Forte worden toegediend, aangezien de gastro-intestinale absorptie van het bifosfonaat kan worden verminderd.

#### *Natriumfluoride*

Calcium kan ook de absorptie van natriumfluoride verminderen en dergelijke preparaten moeten ten minste 2 uur voor de inname van Calcin D3 Forte worden toegediend.

#### *Ionenwisselaars*

Gelijktijdige behandeling met ionenwisselaars zoals cholestyramine of laxeermiddelen zoals paraffineolie kunnen de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Daarom wordt aanbevolen om Calcin D3 Forte 1 uur voor of 4-6 uur na de inname van preparaten zoals cholestyramine of paraffineolie toe te dienen.

#### *Orlistat*

Behandeling met orlistat kan de absorptie van vetoplosbare vitamines (bv. vitamine D<sub>3</sub>) verminderen en dergelijke preparaten moeten ten minste 2 uur voor de inname van Calcin D3 Forte worden toegediend.

#### *Tetracyclines*

Calciumcarbonaat kan de absorptie van gelijktijdig toegediende tetracyclinepreparaten verstoren. Daarom moeten tetracyclinepreparaten ten minste 3 uur voor of 4 tot 6 uur na de orale inname van calcium worden toegediend.

#### *Quinolonen*

De absorptie van quinolone antibiotica kan worden verminderd indien die gelijktijdig worden toegediend met calcium. Quinolone antibiotica moeten ten minste 2 uur voor of 6 uur na de inname van calcium worden ingenomen.

#### *Oxaal- en fytinezuur*

Oxaalzuur (dat voorkomt in spinazie en rabarber) en fytinezuur (dat voorkomt in volkoren granen) kunnen de calciumabsorptie belemmeren door de vorming van onoplosbare verbindingen met calciumionen. De patiënt mag geen calciumproducten innemen binnen 2 uur na het eten van voedsel met een hoog gehalte aan oxaalzuur en fytinezuur.

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

### Zwangerschap

Calcin D3 Forte kan worden gebruikt in de aanbevolen dosis tijdens de zwangerschap, in geval van een tekort aan calcium en vitamine D. Tijdens de zwangerschap mag de dagelijkse inname niet hoger zijn dan 2500 mg calcium en 2000 IE vitamine D. Onderzoek bij dieren heeft voortplantingstoxiciteit bij hoge doses vitamine D aangetoond (zie rubriek 5.3). Een tekort aan vitamine D is schadelijk voor moeder en kind. Bij zwangere vrouwen moeten overdoses van calcium en vitamine D echter worden vermeden omdat permanente hypercalciëmie in verband wordt gebracht met negatieve effecten op de zich ontwikkelende foetus. Er zijn geen indicaties dat vitamine D in therapeutische doses teratogeen is bij mensen.

### Borstvoeding

Calcin D3 Forte kan worden gebruikt in de aanbevolen dosis tijdens de borstvoeding. Tot nu toe zijn er geen schadelijke effecten waargenomen bij zuigelingen. Calcium, vitamine D<sub>3</sub> en zijn metabolieten gaan over in moedermelk. Dit moet worden overwogen bij het geven van extra vitamine D aan het kind. Monitoring wordt aanbevolen bij zuigelingen als ze borstvoeding krijgen van moeders die farmacologische doses vitamine D krijgen.

### Vruchtbaarheid

Normale endogene gehalten aan calcium of vitamine D zullen naar verwachting geen negatieve effecten hebben op de vruchtbaarheid.

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

Calcin D3 Forte heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $<1/1000$ ); zeer zelden ( $<1/10000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

Niet bekend: Overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem of larynxoedeem.

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: Hypercalciëmie en hypercalciurie.

Zeer zelden: Melk-alkalisyndroom (frequente aandrang om te plassen; aanhoudende hoofdpijn; verlies van eetlust voor langere tijd; misselijkheid of braken; ongewone vermoeidheid of zwakte; hypercalciëmie, alkalose en nierinsufficiëntie). Gewoonlijk alleen vastgesteld bij overdosis (zie rubriek 4.9).

##### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Zelden: Constipatie, dyspepsie, winderigheid, misselijkheid, buikpijn en diarree.

##### *Huid- en onderhuidse aandoeningen*

Zelden: Jeuk, huiduitslag en netelroos.

##### Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een nierinsufficiëntie lopen een potentieel risico op hyperfosfatemie, nefrolithiase en nefrocalcinose.

##### 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering kan leiden tot hypervitaminose en hypercalciëmie. Bijbehorende effecten van hypercalciëmie zijn onder andere hypercalciurie, ectopische verkalking, en nier- en cardiovasculaire schade. Symptomen van hypercalciëmie kunnen zijn: anorexie, dorst, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, mentale stoornissen, polydipsie, polyurie, nocturie, botpijn, nefrocalcinose, nierstenen, vertigo en in ernstige gevallen hartritmestoornissen. Extreme hypercalciëmie kan leiden tot coma en sterfte. Aanhoudend hoge calciumspiegels kunnen leiden tot onherstelbare nierschade en verkalking van de weke delen. Overmatige inname van vitamine D leidt tot de ontwikkeling van hyperfosfatemie.

De interindividuele tolerantie voor vitamine D varieert aanzienlijk; zuigelingen en kinderen zijn over het algemeen kwetsbaarder voor de giftige effecten. De toediening van vitamines moet worden gestopt als toxiciteit optreedt.

Het melk-alkalisyndroom kan voorkomen bij patiënten die grote hoeveelheden calcium en absorbeerbare alkalische stoffen binnenkrijgen.

### *Behandeling van hypercalciëmie*

De behandeling is veelal symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met calcium en vitamine D moet worden stopgezet. De behandeling met thiazidediuretica, lithium, vitamine A, vitamine D en hartglycosiden moet ook worden stopgezet. Rehydratatie en afhankelijk van de ernst, geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroiden. Serumelektrolyten, nierfunctie en diurese moeten worden gemonitord. In ernstige gevallen moeten ECG en CVP worden gevolgd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Calcium, combinaties met vitamine D en/of andere geneesmiddelen, ATC-code: A12AX

#### Werkingsmechanisme

Vitamine D verhoogt de darmabsorptie van calcium.

De toediening van calcium en vitamine D<sub>3</sub> gaat de toename van bij schildklierhormoon (PTH) tegen die veroorzaakt wordt door een tekort aan calcium en die een verhoogde botresorptie veroorzaakt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie bij geïnstitutionaliseerde patiënten met een tekort aan vitamine D toonde aan dat een dagelijkse inname van twee calcium- en vitamine D<sub>3</sub> 500 mg/400 IE kauwtabletten gedurende zes maanden de waarde van de 25-gehydroxyleerde metaboliet van vitamine D<sub>3</sub> normaliseerde en de secundaire hyperparathyreoïdie en alkalische fosfatasen verminderde.

Een 18 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 3270 geïnstitutionaliseerde vrouwen van 84±6 jaar die een supplementatie van vitamine D (800 IE/dag) en calciumfosfaat (overeenkomend met 1200 mg/dag elementair calcium) kregen, vertoonde een significante afname van de PTH-secretie. Na 18 maanden toonde een “intent-to-treat”-analyse 80 heupfracturen in de calcium-vitamine D-groep en 110 heupfracturen in de placebogroep (p=0,004). Een vervolgstudie na 36 maanden toonde 137 vrouwen met ten minste één heupfractuur in de calcium-vitamine D-groep (n=1176) en 178 in de placebogroep (n=1127) (p<0,02).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Calciumcarbonaat*

#### Absorptie

De hoeveelheid calcium geabsorbeerd door het maagdarmkanaal is ongeveer 30% van de ingeslikte dosis. De absorptie neemt toe bij een tekort aan calcium en tijdens periodes van hoge fysiologische vereisten zoals tijdens de kindertijd of zwangerschap en borstvoeding.

#### Distributie en biotransformatie

99% van het calcium in het lichaam is geconcentreerd in de harde structuur van botten en tanden. De resterende 1% is aanwezig in de intra- en extracellulaire vloeistoffen. Ongeveer 50% van het totale bloedcalciumgehalte is aanwezig als de fysiologisch actieve geïoniseerde vorm waarvan ongeveer 10% een complex vormt met citraat, fosfaat of andere anionen, de overige 40% is gebonden aan eiwitten, voornamelijk albumine. De biologische beschikbaarheid van calcium kan licht worden verhoogd door de gelijktijdige inname van voedsel.

#### Eliminatie

Calcium wordt geëlimineerd door feces, urine en zweet. De renale excretie is afhankelijk van glomerulaire filtratie en de tubulaire reabsorptie van calcium.

## *Cholecalciferol*

### Absorptie

Vitamine D wordt gemakkelijk geabsorbeerd in de dunne darm.

### Distributie en biotransformatie

Cholecalciferol en zijn metabolieten circuleren in het bloed gebonden aan een specifieke globuline. Cholecalciferol wordt in de lever door hydroxylering omgezet in de actieve vorm 25-hydroxycholecalciferol. Het wordt dan verder in de nieren omgezet in 1,25-dihydroxycholecalciferol. 1,25-dihydroxycholecalciferol is het metaboliet dat verantwoordelijk is voor het verhogen van de calciumabsorptie. Vitamine D die niet wordt gemetaboliseerd wordt opgeslagen in vet- en spierweefsel.

### Eliminatie

Vitamine D wordt uitgescheiden in de feces en urine.

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

Bij doses die veel hoger liggen dan het menselijke therapeutische bereik is teratogeniteit waargenomen in studies bij dieren. Er is verder geen informatie die relevant is voor de veiligheidsbeoordeling naast de informatie die in andere delen van deze SmPC wordt vermeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon (E1201), natriumascorbaat, alle rac-a-tocoferol (E 307), gemodificeerd zetmeel, sacharose, triglyceriden met een gemiddelde keten, colloïdaal siliciumdioxide, sorbitol (E 420), mannitol (E 421), talk, citroenzuur (E 330), natriumcyclamaat (E952), magnesiumstearaat, sinaasappelsmaak, mandarijnsmaak, maltodextrine (maïs) en gemodificeerd zetmeel E1450 (wasachtige maïs).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht en licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

20 kauwtabletten in witte, ondoorzichtige Al/PE blisterverpakkingen (AL, LDPE). De blisterverpakkingen worden in kartonnen doosjes verpakt, samen met een patiëntenbijsluiter.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A.  
14<sup>th</sup> km National Road 1,  
GR-145 64 Kato Kifissia,  
Griekenland

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

Calcin D3 Forte 500 mg/800 IE kauwtabletten – RVG 123534

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2019

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