

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholecalciferol Meditop 800 IE, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg cholecalciferol concentraat (poedervorm) overeenkomend met 20 microgram cholecalciferol = 800 IE vitamine D₃).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, platte tabletten met afgeschuinde breuklijn aan een kant en plat aan de ander kant.

De tablet heeft een diameter van 6 mm en een dikte van 2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Als onderdeel van de behandeling van osteoporose bij volwassenen
- Preventie van vitamine D-deficiëntie, osteomalacie en rachitis bij kinderen, adolescenten en volwassenen met een hoog risico.
- Behandeling van vitamine D-deficiëntie (serum 25(OH)D < 25 nmol/l) bij kinderen, adolescenten en volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet individueel worden vastgesteld afhankelijk van de behoefte aan vitamine D-suppletie. Cholecalciferol Meditop 800 IE,-tabletten zijn geschikt voor dagelijkse vitamine D-suppletie.

Voor aanvang van de vitamine D-behandeling moeten de voedingsgewoonten van de patiënt zorgvuldig door de arts worden beoordeeld en moet kunstmatig aan bepaalde voedingsmiddelen toegevoegde vitamine D worden meegewogen.

Tijdens vitamine D-behandeling is de calcium- en fosforinname van fundamenteel belang voor het welslagen van de behandeling.

Osteoporose

Voor volwassenen met osteoporose: is de dosis 800 IE/dag. Bij fragiele ouderen met een hoog val- en fractuurrisico en osteoporose kan 1600 IE/dag overwogen worden. In geval van onvoldoende calciuminname via de voeding, dienen patiënten aanvullend calcium te krijgen.

Preventie van vitamine D-deficiëntie

- Voor het voorkómen van vitamine D-deficiëntie bij een verhoogd risico is de dosis 400 IE/dag vitamine D (1 tablet per twee dagen) voor kinderen van 3 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen
- Voor oudere patiënten (vanaf 70 jaar), wordt 800 IE (1 tablet) per dag aanbevolen.
- Tijdens de zwangerschap is de dosis 400 IE/dag vitamine D (1 tablet per twee dagen).

- In bijzondere omstandigheden, zoals malabsorptie of nierinsufficiëntie, moet de dosis individueel worden bepaald.

Behandeling van vitamine D-deficiëntie

Zowel de dosering als de behandelduur wordt individueel vastgesteld, bijvoorbeeld 800 IE-1600 IE vitamine D per dag.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierinsufficiëntie

In geval van milde of matige chronische nierinsufficiëntie (eGFR > 30 ml/min/1.73 m²) is suppletie van cholecalciferol mogelijk overeenkomstig de therapeutische indicatie onder monitoring van de calcium- en fosfaatspiegels. Bij ernstige chronische nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) is vitamine D₃-suppletie echter mogelijk minder effectief (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Voor zuigelingen en peuters is vitamine D₃ in druppelvorm (olie) veiliger. Daarom wordt het gebruik van tabletten alleen aanbevolen vanaf de leeftijd van 3 jaar. Als preventie van vitamine D-tekort bij kinderen vanaf 3 jaar wordt 400 IE/dag (gelijk aan 1 tablet per twee dagen) aanbevolen.

Wijze van toediening

De Cholecalciferol Meditop 800 IE,-tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Indien nodig kan de tablet op een met kraanwater gevulde theelepel worden geplaatst totdat de tablet volledig uiteengevallen is. Dit duurt ongeveer 1-2 minuten. De suspensie heeft een neutrale smaak. De uiteengevallen tablet kan vanaf de theelepel ingenomen worden of met een kleine portie vast voedsel gemengd worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Ziekten of aandoeningen die hypercalciëmie en/of hypercalciurie veroorzaken.
- Calciumnierstenen, nefrocalcinose.
- Hypervitaminose D.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle tijdens behandeling

Bij behandeling van vitamine D deficiëntie moet de dosis voor elke patiënt individueel worden vastgesteld, met regelmatige meting van de calciumspiegel in plasma (in het begin elke week en later eens per 2–4 weken).

Tijdens langdurige behandeling moeten de calciumspiegel in serum, de uitscheiding van calcium in urine en de nierfunctie (serumcreatinine) worden gecontroleerd. De controle is met name belangrijk bij oudere patiënten die gelijktijdig hartglycosiden en diuretica gebruiken (zie rubriek 4.5) en bij hyperfosfatemie, bij geïmmobiliseerde patiënten of bij patiënten met een verhoogd risico op steenvorming. In geval van hypercalciëmie, hypercalciurie (meer dan 300 mg of 7,5 mmol per 24 uur) of nierinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd of de therapie worden gestaakt.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van vitamine D aan patiënten met een verminderde nierfunctie. In dat geval moeten de calcium- en fosfaatspiegels worden gecontroleerd. Bovendien moet rekening worden gehouden met verkalking van weke delen.

In verband met de verminderde metabolisering van vitamine D moeten bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie eventueel ook actieve vitamine D-sterolen worden toegepast.

Gebruik tijdens borstvoeding

De monitoring van de calcium- en fosfaatspiegels wordt aanbevolen bij kinderen die borstvoeding krijgen van een moeder die wordt behandeld met een vitamine D-dosis die hoger is dan de therapeutische dosis. Sommige kinderen kunnen extra gevoelig op het effect van vitamine D reageren.

Patiënten met sarcoïdose

De Cholecalciferol Meditop 800 IE, tablet moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met sarcoïdose vanwege het risico op verhoogde omzetting van vitamine D in de actieve vorm. Bij deze patiënten moet ook de calciumspiegel in bloed en urine regelmatig worden gecontroleerd.

Andere bronnen van Vitamine D

Bij gelijktijdige toepassing van andere vitamine D-bevattende producten moet rekening worden gehouden met het vitamine D-gehalte. Gelijktijdig gebruik van multivitaminen en voedingssupplementen met vitamine D moet worden vermeden.

Patiënten met pseudohypoparathyroïdie

In het geval van pseudohypoparathyroïdie (PHP) zijn de doelorganen niet gevoelig voor PTH, daarom heeft zelfs een hoge PTH-spiegel geen effect op de receptoren, en dit resulteert in een laag 1,25(OH)₂-D-niveau. Voor zulke gevallen zijn beter opneembare vitamine D-derivaten (calcitriol) verkrijgbaar, omdat door de verminderde PTH-gevoeligheid de 1,25(OH)₂-D synthese ongeschikt is. Op basis van het bovenstaande wordt het gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen bij pseudohypoparathyroïdie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Producten die het effect van cholecalciferol versterken

Risico van hypercalcaemie

Gelijktijdig gebruik met hoge doses calciumbevattende producten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. De thiazidediuretica verminderen de excretie van calcium met de urine. Vanwege het verhoogde risico op hypercalciëmie moet bij gelijktijdige toediening met thiazidediuretica of met hoge doses calciumbevattende producten de calciumspiegel in serum regelmatig worden gemonitord.

Hypercalcaemie en hartglycosiden (digoxine)

Hypercalciëmie die tijdens vitamine D-behandeling ontstaat, kan de toxiciteit van hartglycosiden verhogen. Bij gelijktijdig gebruik zijn controle van de calciumspiegel in serum en ECG's noodzakelijk.

Risico van hypermagnesiemie

Vanwege het risico op hypermagnesiëmie mogen tijdens behandeling met vitamine D geen magnesiumhoudende geneesmiddelen (bijv. antacida) worden ingenomen.

Risico van hyperfosfatemie

Fosforbevattende producten kunnen bij gelijktijdige toediening in hoge doses het risico op hyperfosfatemie verhogen.

Producten die het effect van cholecalciferol verminderen

Corticosteroiden

Systemische corticosteroiden verminderen de absorptie van calcium. Langdurig gebruik van corticosteroiden kan het effect van vitamine D ongedaan maken.

Verminderde absorptie

Gelijktijdige behandeling met ionenuitwisselende harsen (bv. colestyramine of colestipol) of laxeremiddelen (bv. paraffineolie) kunnen de absorptie van vitamine D verminderen. Behandeling met orlistat kan leiden tot verminderde absorptie van in vet oplosbare vitaminen, waaronder vitamine D.

Verhoogd metabolisme

Anticonvulsiva zoals fenobarbital, hydantoïne en andere barbituraten of primidon kunnen het effect van vitamine D verminderen als gevolg van de activering van het microsomale enzymstelsel.

Verlaagd metabolisme

Van azole-geneesmiddelen, zoals ketoconazol en de protonpompinhibitor omeprazol, is aangetoond dat ze in vitro zowel CYP3A4 als ook CYP24A1 remmen, wat de renale 1,25-(OH)₂D-synthese kan verminderen. De klinische relevantie van deze waarnemingen is onbekend.

Antagonistisch effect

Toediening van calcitonine, galliumnitraat, pamidronaat of plicamycine voor de behandeling van hypercalciëmie wordt geantagoneerd door gelijktijdige toediening van vitamine D.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap is de aanbevolen dagelijkse inname 400 IE vitamine D. Bij vrouwen met vitamine D deficiëntie kan een hogere dosis echter vereist zijn. De inname tijdens de zwangerschap bij vrouwen zonder vitamine D-deficiëntie mag niet hoger zijn dan 600 IE/dag. 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 (zie rubriek 5.3). Overdosering tijdens de zwangerschap (hypercalciëmie, transplacentaire passage van vitamine D-metabolieten naar de foetus) kan in ernstige gevallen de volgende risico's met zich meebrengen: verhoogde gevoeligheid van de pasgeborene voor vitamine D, , vertraging van groei en gestelijke ontwikkeling, supraaortale aortastenose en retinopathie van het kind.

Borstvoeding

De aanbevolen dosering van vitamine D is 400 IE/dag (d.w.z. één tablet per twee dagen) tot 800 IE/dag (d.w.z. één tablet per dag). Vitamine D en de metabolieten ervan worden in de moedermelk uitgescheiden; vooral bij het gebruik van hogere doses moet hiermee rekening worden gehouden bij suppletie van het kind met Vitamine D.

Op basis van de beschikbare behandelingsinformatie blijkt een langdurig gebruik (6 maanden) van dagelijkse doses van 1000–2000 IE veilig te zijn.

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

Cholecalciferol heeft geen of een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van orgaansystemen en frequenties. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10\,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hypercalciëmie en hypercalciurie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend: Gastrointestinale klachten zoals obstipatie, winderigheid, misselijkheid, buikpijn, diarree.

Immuunsysteem

Niet bekend: Overgevoeligheidsreacties zoals angioneurotisch oedeem en larynxoedeem

Huid en onderhuids bindweefsel

Niet bekend: Jeuk, roodheid, urticaria.

Nieren en urinewegen

Niet bekend: nierstenen of nierinsufficiëntie.

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

Overdosering van het product kan hypervitaminose-D, hypercalciëmie en hyperfosfatemie veroorzaken.

Symptomen van hypercalciëmie zijn anorexie, dorst, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, verwardheid, polydipsie, polyurie, botpijn, verkalking in de nieren, nierstenen en in ernstige gevallen hartritme stoornissen. In extreme gevallen kan hypercalciëmie tot coma of zelfs de dood leiden. Een aanhoudend hoge calciumspiegel kan irreversibele nierinsufficiëntie en/of verkalking van weke delen veroorzaken.

Behandeling van hypercalciëmie: behandeling met vitamine D (en calcium) moet worden gestopt. Tegelijk moet ook de toepassing van thiazidediuretica, lithiumen hartglycosiden worden beëindigd. Bij patiënten met een verminderd bewustzijn is maaglediging noodzakelijk. Rehydratie en monotherapie of combinatietherapie met lis-diuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroïden kunnen worden toegepast afhankelijk van de ernst van de overdosering. Serumelektrolytspiegels, nierfunctie en diurese moeten worden gecontroleerd. In ernstige gevallen kunnen monitoring met ECG's en van de centrale veneuze druk noodzakelijk zijn.

Vanwege de fysiologische regulering geldt vitamine D-suppletie als relatief veilig. De drie voornaamste beveiligingsmechanismen van de fysiologische regeling zijn als volgt:

- Bij een verhoging van de UV-(zonne)straling ontwikkelt zich snel een plateau fase in de hormoonsynthese.
- De bindingscapaciteit van vitamine D-bindend eiwit is twintig keer groter dan de concentratie van vitamine D en de metabolieten ervan.
- In geval van een toename van het serumcalcium (en die van 1,25(OH)₂-D) verschuift de activering van vitamine D in de nieren van de gebruikelijke (1- α -hydroxylering) activeringsroute naar de vorming van een inactieve (24- α -gehydroxyleerde) vorm.

Het momenteel goedgekeurde veilige inname van langdurige vitamine D₃-suppletie bij volwassenen zonder vitamine D-deficiëntie, bedraagt 4000 IE; dit veroorzaakt geen hypercalciëmie of hypercalciurie. Verschijnselen van toxiciteit met abnormaal verhoogde calciumspiegels in plasma worden alleen gemeld in gevallen van langdurig dagelijkse toediening van 10.000 IE of meer.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Vitamine D verhoogt de intestinale calciumabsorptie, verhoogt de reabsorptie van calcium in de nieren en botvorming, en vermindert de spiegel van parathyroïd hormoon (PTH). Vitamine D-receptoren zijn naast in het skelet ook in veel andere weefsels te vinden, daarom heeft vitamine D een divers effect in verscheidene fysiologische processen. Wat de cellulaire biologische effecten betreft, zijn er onderzoeksgegevens beschikbaar over de autocriene/paracriene realisatie van groei en differentiatiecontrole op hematopoëtische en immuuncellen, huid-, skelet- en gladde spiercellen en in de cellen van de hersenen, lever en bepaalde endocriene organen.

Doses lager dan de voorheen aanbevolen 800 IE per dag zijn voldoende om het ideale niveau van vitamine D-suppletie in stand te houden, maar niet voldoende voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie. Er moet onderscheid worden gemaakt tussen vitamine D-suppletie voor de behandeling van osteoporose en de behandeling van vitamine D-deficiëntie en therapeutische doses van vitamine D-monotherapie.

Volgens de literatuurgegevens van een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 1 jaar bij 228 adolescente meisjes verhoogde een dagelijkse dosis van 200 IE of 400 IE vitamine D₃ het mineraalgehalte in het femur met 14,3% resp. 17,2%. De dagelijkse dosis van 400 IE verhoogde ook significant het mineraalgehalte in de wervelkolom. Tegelijkertijd steeg de 25(OH)-D-spiegel in serum met gemiddeld 5,7 nM en 12,4 nM in de groepen die 200 IE en 400 IE innamen, terwijl het in de placebogroep 6,7 nM daalde.

Doordat vitamine D₃ de absorptie van calcium verbetert, verhoogt het zeer effectief het botresorptie-verminderende effect van calcium. In een studie met 148 oudere, postmenopauzale vrouwen, resulteerde de gelijktijdige toediening van 800 IE vitamine D (cholecalciferol) en 1200 mg calcium in een stijging van 72% van de 25(OH)-D-spiegel en een daling met 17% van de PTH-spiegel in vergelijking met calciumsuppletie alleen.

Uit een klinische studie bij patiënten met vitamine D-deficiëntie behandeld in een instelling bleek dat 6 maanden dagelijkse toediening van 1000 mg calcium en 800 IE vitamine D₃ de plasmaspiegels van 25-gehydroxyeerde metaboliëten (25(OH)-D) van vitamine D normaliseerde, secundaire hyperparathyrose verminderde en de hoeveelheid alkalische fosfatase verlaagde.

Een gelijktijdige toediening van vitamine D en calciumcitraat verlaagt het valrisico bij ouderen door spierzwakte. In een 3-jarig durende placebogecontroleerde dubbelblinde studie bij 445 personen ouder dan 65 jaar ontvingen de deelnemers calciumcitraatmalaat overeenkomend met 700 IE vitamine D/dag en 500 mg/dag elementair calcium. Dit resulteerde in een significante afname (met 46%) van het valrisico bij de behandelde vrouwen (OR 0,54; 95%-BI, 0,30–0,97).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vitamine D wordt door zonlicht in de huid gevormd door de omzetting van 7-dehydrocholesterol. In vet oplosbaar vitamine D₃ wordt vanuit de dunne darm in aanwezigheid van galzuren met behulp van micellen geabsorbeerd en vervolgens via de lymfecirculatie doorgegeven aan de bloedbaan. In water oplosbare vormen (25(OH)-D) worden beter geabsorbeerd, maar deze zijn uitsluitend aanwezig in specifieke voedingsmiddelen (zoals vlees, melk).

Distributie

Cholecalciferol en zijn metaboliëten circuleren in het bloed, aan een specifiek globuline gebonden. Niet-gemetaboliseerde vitamine D wordt in vet- en spierweefsel opgeslagen.

Biotransformatie

Cholecalciferol wordt door de lever tot 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)-D) gehydroxyleerd en vervolgens in de nier in 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂-D) omgezet. De metabooliet 1,25-dihydroxycholecalciferol is verantwoordelijk voor de verhoogde absorptie van calcium.

Eliminatie

De eliminatie is traag. In weefsels blijft de vetoplosbare vitamine D maandenlang aanwezig: de biologische eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bijna twee maanden.

Vitamine D wordt in de gal geëlimineerd en met de ontlasting uitgescheiden. Sommige in water oplosbare metaboliëten kunnen gedeeltelijk in de urine worden uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij doses die veel hoger lagen dan de therapeutische doses bij mensen, werd teratogeniteit waargenomen in dierstudies. 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 (zie rubriek 4.6 en 4.9).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose, microkristallijn 102 (E460)
 Hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd (E463)
 Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)
 Tocopherol, DL-alfa (E 307)
 Zetmeel, gemodificeerd
 Triglyceriden middellange keten
 Natriumascorbaat (E301)
 Saccharose
 Siliciumdioxide, colloïdaal (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cholecalciferol Meditop 800 IE, tabletten: 30 tabletten in witte PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking. 1 blisterverpakking in elke kartonnen doos.

Cholecalciferol Meditop 800 IE, tabletten: 60 tabletten in witte PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking. 2 blisterverpakkingen in elke kartonnen doos.

Cholecalciferol Meditop 800 IE, tabletten: 90 tabletten in witte PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking. 3 blisterverpakkingen in elke kartonnen 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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MEDITOP Pharmaceutical Ltd.
2097 Pilisborosjenő, Ady Endre u. 1.
Hongarije

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

RVG 123917

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 17 december 2021