

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholecalciferol INVOS 20.000 IE zachte capsules
Cholecalciferol INVOS 25.000 IE zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 20.000 IE capsule bevat:
500 microgram colecalciferol (vitamine D3, overeenkomend met 20.000 IE)

Elke 25.000 IE capsule bevat:
0,625 microgram colecalciferol (vitamine D3, overeenkomend met 25.000 IE)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

20.000 IE capsule: roze ondoorzichtige ovale zachte capsule, formaat 3. De lengte van de capsule is circa 11,2 mm en de breedte is circa 6,4 mm.

25.000 IE capsule: witte ondoorzichtige ovale zachte capsule, formaat 3. De lengte van de capsule is circa 11,3 mm en de breedte is circa 6,9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Cholecalciferol INVOS 20.000 IE en 25.000 IE zachte capsules zijn geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Het eetpatroon van de patiënt dient zorgvuldig te worden beoordeeld, waarbij ook de kunstmatige toevoeging van vitamine D aan bepaalde voedingsmiddelen moet worden meegerekend.

Initiële behandeling van klinisch relevante vitamine-D-deficiëntie (serumspiegel < 25nmol/l of < 10 ng/ml) bij volwassenen:

1 capsule van 20.000 IE/week gedurende maximaal 4-5 weken

1 capsule van 25.000 IE/week gedurende maximaal 4 weken

Een maand na de oplaaddosis dient een lagere onderhoudsdosis te worden overwogen, op geleide van de gewenste serumspiegels 25-hydroxy-colecalciferol (25(OH)D), de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt op de behandeling.

Als alternatief kunnen nationale doseringsaanbevelingen bij behandeling van vitamine D-deficiëntie worden gevolgd. De gebruiksduur is gewoonlijk beperkt tot de eerste maand van behandeling.

afhankelijk van het besluit van de arts.

Medisch toezicht is noodzakelijk aangezien de vereiste doseringen kunnen variëren, afhankelijk van de respons van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

[Fantasiennaam] mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

[Fantasiennaam] mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Orale toediening

De capsules mogen niet worden gekauwd en moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ziekten/aandoeningen die verband houden met hypercalciëmie en/of hypercalciurie.
- Calciumnefrolithiase, nefrocalcinose, D-hypervitaminose
- Ernstige nierinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In het geval van therapeutische behandeling dient de dosis op individuele basis voor de patiënten te worden vastgesteld door regelmatig het calciumgehalte in het plasma te controleren. Tijdens een langdurige behandeling moeten het calciumgehalte in het serum, de urinaire excretie van calcium en de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd, met name bij ouderen die gelijktijdig behandeld worden met hartglycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5) en in geval van hyperfosfatemie, alsook bij patiënten met een verhoogd risico van lithiasis. In geval van hypercalciëmie of hypercalciurie (meer dan 300 mg (7,5 mmol)/24 uur) moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.3). In geval van nierfunctiestoornissen moet de dosis worden verlaagd of moet de behandeling worden stopgezet.

Verminderde nierfunctie

Vitamine D moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierfunctiestoornissen en het effect op calcium- en fosfaatspiegels moet regelmatig gecontroleerd worden. 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 gebruikt worden.

Pseudohypoparathyreoïdie

Cholecalciferol INVOS mag niet worden ingenomen indien pseudohypoparathyreoïdie aanwezig is (de behoefte aan vitamine D kan worden verminderd door de soms normale gevoeligheid voor vitamine D, met een risico van langdurige overdosering). Voor deze gevallen zijn beter beheersbare vitamine D-derivaten beschikbaar (zie rubriek 4.3).

Sarcoïdose

Vitamine D₃ moet met voorzichtigheid voorgeschreven worden bij patiënten die lijden aan sarcoïdose, vanwege het risico van een verhoogd metabolisme van vitamine D tot zijn actieve vorm. Bij deze patiënten moet het calciumgehalte in het serum en de urine gevolgd worden.

Gelijktijdig gebruik van multivitaminenproducten

Er moet rekening gehouden worden met het gehalte van vitamine D in Cholecalciferol INVOS wanneer er andere geneesmiddelen voorgeschreven worden die vitamine D bevatten. Gelijktijdig gebruik van multivitaminenproducten en voedingssupplementen die vitamine D bevatten moet worden vermeden.

Geneesmiddelen die effect hebben via de remming van botresorptie, verminderen de hoeveelheid calcium die uit bot wordt verkregen. Om dit te voorkomen, is het, net als gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de ontwikkeling van bot bevorderen, noodzakelijk om vitamine D in te nemen en te zorgen voor het juiste calciumgehalte.

Pediatrische patiënten

Cholecalciferol INVOS mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar).

Er is te weinig onderzoek uitgevoerd om te kunnen bevestigen of hoge doseringen veilig gebruikt kunnen worden bij kinderen en jongeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met calciumbevattende producten die in grote doses worden toegediend, kan de kans op hypercalciëmie vergroten.

Thiazidediuretica verminderen de excretie van calcium met urine. Regelmatige controle van het serumcalciumspiegel is noodzakelijk in geval van gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica of met calciumhoudende producten die in hoge doses worden genomen, vanwege een verhoogd risico op hypercalciëmie.

In geval van behandeling met geneesmiddelen die digitalis en andere hartglycosiden bevatten, kan de toediening van vitamine D het risico op digitalistoxiciteit (aritmie) verhogen. Strikt medisch toezicht is noodzakelijk en zo nodig bewaking van ECG en calcium.

Systematische corticosteroiden remmen de opname van calcium. Langdurig gebruik van corticosteroiden kan het effect van vitamine D tegengaan.

Gelijktijdige behandeling met ionen-uitwisselende harsen (bijv. colestyramine) of laxantia (zoals paraffineolie) kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Orlistat kan de absorptie van vitamine D verminderen omdat het in vet oplosbaar is. Neem geen vitamine D binnen 2 uur vóór of na toediening van orlistat en een vitamine D-analoog.

Producten die magnesium bevatten (zoals antacida) dienen niet te worden ingenomen tijdens de vitamine D-behandeling, vanwege het risico van hypermagnesiëmie.

Anticonvulsiva, zoals fenytoïne en barbituraten (bijv. primidon) kunnen het effect van vitamine D verminderen, als gevolg van activering van het microsomale enzymstelsel.

Gelijktijdig gebruik van vitamine D met calcitonine, etidronaat, galliumnitraat, pamidronaat of plicamycine kan het effect van deze producten in de behandeling van hypercalciëmie tegenwerken.

Het gelijktijdig toedienen van producten die fosfor bevatten in grote doses, kan het risico van hyperfosfatemie vergroten.

Het cytotoxische middel actinomycine 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.

Rifampicine kan de effectiviteit van vitamine D₃ reduceren door het op gang brengen van leverenzymreacties.

Isoniazide kan de effectiviteit van vitamine D₃ reduceren door remming van de metabole activatie van vitamine D.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van colecalciferol door zwangere vrouwen. Vitamine-D-deficiëntie is schadelijk voor moeder en kind. Uit dieronderzoek is gebleken dat hoge doses vitamine D een teratogeen effect hebben (zie rubriek 5.3).

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.

Cholecalciferol INVOS wordt niet aanbevolen voor behandeling tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Vitamine D₃ en zijn metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij zuigelingen. Cholecalciferol INVOS kan in geval van vitamine-D-deficiëntie in de aanbevolen doseringen worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Hiermee moet rekening gehouden worden wanneer aanvullende vitamine D wordt toegediend aan het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van colecalciferol 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

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

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van mogelijke bijwerkingen is als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De bijwerkingen zijn het gevolg van overdosering.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem of larynxoedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: Hypercalciëmie en/of hypercalciurie.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: Constipatie, flatulentie, misselijkheid, buikpijn, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Pruritus, huiduitslag en urticaria.

Afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling kan ernstige en aanhoudende hypercalciëmie optreden met acute episodes (hartritmestoornissen, misselijkheid, braken, psychische symptomen, bewustzijnsverlies) en chronische episodes (toegenomen mictie, tegenomen dorst, verlies van eetlust, gewichtsverlies, nierstenen, nierverskalking, verskalking in weefsels buiten de botten).

In zeer zeldzame gevallen is fataliteit beschreven (zie 4.4. “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en 4.8 “Overdosering”).

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

Symptomen van overdosering

Bij volwassenen met normaal functionerende bijnierschlieren is de drempel voor vitamine-D-intoxicatie 40.000 tot 100.000 IE per dag gedurende 1 tot 2 maanden. Zuigelingen en jonge kinderen kunnen reageren op veel lagere concentraties. Daarom dient vitamine D altijd onder medisch toezicht te worden ingenomen.

Overdosering van het product kan leiden tot hypervitaminose, hypercalciëmie en hyperfosfatemie. Acute of chronische overdosering van vitamine D kan hypercalciëmie veroorzaken. Symptomen van hypercalciëmie zijn vermoeidheid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, spierzwakte, psychische symptomen (bijv. euforie, versuftheid, en verstoord bewustzijn), misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, dorst, polyurie, vorming van nierstenen, nefrocalcinose, extraossale calcificatie en nierfalen, veranderingen in ECG, aritmieën en pancreatitis. In incidentele gevallen is het verloop hiervan beschreven als fataal. Chronische overdosering kan leiden tot vasculaire- en orgaan calcificatie als gevolg van hypercalciëmie.

Hypercalciëmie kan in extreme gevallen leiden tot een coma of zelfs tot de dood.

Therapeutische maatregelen bij overdosering

Een specifiek antidotum bestaat niet. Als eerste maatregel dient het gebruik van het vitamine-D-preparaat te worden gestaakt; normalisering van hypercalciëmie als gevolg van vitamine-D-intoxicatie duurt enkele weken.

Tegelijkertijd moet het gebruik van thiazidediuretica, lithium, vitamine D en A evenals hartglycosiden worden stopgezet. Afhankelijk van de mate van hypercalciëmie en de conditie van de patiënt, bijv. in geval van oligurie, kan hemodialyse (calciumvrije dialyse) noodzakelijk zijn.

Gegradeerd op basis van de mate van hypercalciëmie, is de behandeling gericht op de symptomen.

Rehydratie en behandeling met diuretica, bijv. furosemide, om adequate diurese te garanderen. Bij hypercalciëmie kunnen bifosfonaten of calcitonine en corticosteroiden worden gegeven.

Serumelektrolytenniveaus, de nierfunctie en de diurese dienen regelmatig te worden gecontroleerd. In ernstige gevallen kunnen ECG en meten van de centraal veneuze druk nodig zijn.

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 (resultierend in rachitis) of treedt botontkalking op (resultierend 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 colecalfiferol 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 colecalfiferol geactiveerd. Het heeft dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve effecten.

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 colecalfiferol.

Absorptie:

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

Distributie en biotransformatie:

Colecalfiferol en zijn metabolieten circuleren in het bloed, gebonden aan een specifiek globuline. Colecalciferol wordt in de lever door hydroxylering omgezet tot 25-hydroxycholecalfiferol. Dit wordt dan verder in de nieren omgezet tot 1,25-dihydroxycholecalfiferol. 1,25-dihydroxycholecalfiferol 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 colecalfiferol 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. Cholecalciferol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden met de gal en de feces.

Eliminatie:

Vitamine D wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de gal en de feces, en een klein percentage met de urine.

Speciale patiëntengroepen

Een stoornis in het metabolisme en de excretie van vitamine D is beschreven bij patiënten met chronisch nierfalen.

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).

Cholecalciferol heeft geen potentiële mutagene activiteit (negatief in Ames-test). Er zijn geen tests op carcinogene activiteiten uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Butylhydroxytolueen (BHT)

Middellangeketentriglyceride-olie

Capsulewand

Gelatine

Glycerol

Titaniumdioxide (E-171)

Rood ijzeroxide (E-172) (alleen 20.000 IE)

Gezuiverd water

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 licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorschijnende PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen.

20.000 IE

Doos met daarin 4, 6, 50 zachte capsules (apotheekgebruik), 12, 14 zachte capsules (ziekenhuisgebruik).

25.000 IE

Doos met daarin 4, 6 zachte capsules (apotheekgebruik), 12, 14 zachte capsules (ziekenhuisgebruik).

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

INVOS HELLAS S.M.P.C,

196, Kifisias Av.

15231 Chalandri,

Athens, Griekenland

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

Cholecalciferol INVOS 20.000 IE zachte capsules
Cholecalciferol INVOS 25.000 IE zachte capsules

RVG 124697
RVG 124698

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 22 februari 2022