

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitamine D3 IBSA 25.000 IE orodispergeerbare films

Vitamine D3 IBSA 50.000 IE orodispergeerbare films

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vitamine D3 IBSA 25.000 IE:

Elke film bevat 25.000 IE cholecalciferol, overeenkomend met 0,625 mg vitamine D3.

Vitamine D3 IBSA 50.000 IE:

Elke film bevat 50.000 IE cholecalciferol, overeenkomend met 1,25 mg vitamine D3.

Hulpstof met bekend effect: Zonnegeel (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare film

Vitamine D3 IBSA 25.000 IE

Rechthoekige, flexibele, ondoorzichtige lichtoranje film (15 mm x 30 mm).

Vitamine D3 IBSA 50.000 IE

Vierkante, flexibele, ondoorzichtige lichtoranje film (30 mm x 30 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Er is sprake van een vitamine D-deficiëntie, als serum < 25 nmol/l 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) bevat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet worden vastgesteld op individuele basis door de behandelende arts, afhankelijk van de behoefte aan vitamine D-suppletie. De dosis dient te worden aangepast, afhankelijk van de gewenste serumspiegels van 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt op de behandeling.

25.000 IE

1 orodispergeerbare film (25.000 IE vitamine D₃) per week.

50.000 IE:

1 orodispergeerbare film (50.000 IE vitamine D₃) per twee weken.

Na de eerste maand (totaal 100.000 IE) dient een lagere dosis te worden overwogen, afhankelijk van de gewenste serumspiegels van 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), de ernst van de aandoening en respons van de patiënt op de behandeling.

Eventueel kunnen de nationaal aanbevolen doseringen voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie worden gevolgd.

Nierinsufficiëntie.

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

leverinsufficiëntie

De dosering hoeft niet aangepast te worden bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Wekelijkse doseringen van orodispergeerbare films van 25.000 IE en 50.000 IE zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er is nog te weinig onderzoek gedaan naar het veilige gebruik van zeer hoge doses bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Middelen met een sterkte lager dan 25.000 IE zijn echter ook verkrijgbaar.

Wijze van toediening

Vitamine D3 IBSA orodispergeerbare films zijn voor oraal gebruik en kunnen met of zonder voedsel worden genomen.

De orodispergeerbare film dient op de tong te worden gelegd, waar hij oplost en vervolgens kan worden doorslikt. Nadat de film uit het sachet is gehaald moet deze onmiddellijk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor (één van) de werkzame stof(fen) of voor één van de hulpstoffen.
- Hypercalciëmie en/of hypercalciurie.
- Nierstenen.
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Hypervitaminose D
- Pseudohypoparathyreoïdie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring

In het geval van een therapeutische behandeling moet de dosis op individuele basis voor de patiënt worden vastgesteld aan de hand van regelmatige controle van de plasmacalciumspiegels. Tijdens een initiële behandeling met Vitamine D3 IBSA moeten de serum- en urinecalciumspiegels regelmatig worden gecontroleerd en moet de nierfunctie worden gecontroleerd door meting van serumcreatinine. Deze controles zijn vooral belangrijk bij oudere patiënten, bij gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5), in geval van hyperfosfatemie en bij patiënten met een verhoogd risico op nierstenen. In geval van hypercalciëmie of tekenen van een nierinsufficiëntie moet de dosis verminderd worden of moet de behandeling gestopt worden. Het wordt aanbevolen om de dosis te verlagen of de behandeling te stoppen, als het calciumgehalte in de urine de waarde van 7,5 mmol/24 uur (300 mg/24 uur) overschrijdt.

Verstoorde nierfunctie

Vitamine D moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een nierinsufficiëntie en het effect op het calcium- en fosfaatmetabolisme moet regelmatig gecontroleerd worden. Het risico op calcificatie van de weke delen moet in acht genomen worden. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van cholecalciferol niet op normale wijze

gemetaboliseerd en moet er een andere vorm van vitamine D worden gebruikt.

Pseudohypoparathyreoïdie

Vitamine D3 IBSA mag niet worden ingenomen indien er sprake is van pseudohypoparathyreoïdie (de behoefte aan vitamine D kan minder zijn door de soms normale gevoeligheid voor vitamine D, met een risico op overdosering op de lange termijn). Voor dergelijke gevallen zijn beter beheersbare vitamine D-derivaten beschikbaar (zie rubriek 4.3).

Sarcoïdose

Vitamine D moet met voorzorg voorgeschreven worden bij patiënten die lijden aan sarcoïdose, vanwege het risico op een verhoogde omzetting van vitamine D in de actieve metaboliet. Calciumspiegels in serum en urine dienen bij deze patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gelijktijdige toediening met andere vitamine D bevattende geneesmiddelen

Als er andere geneesmiddelen worden voorgeschreven die vitamine D bevatten, moet er rekening worden gehouden met de dosis vitamine D in het betreffende geneesmiddel. Extra vitamine D of calcium mogen alleen worden toegediend onder medisch toezicht. In een dergelijk geval dienen de calciumwaarden in het serum en de urine regelmatig te worden gecontroleerd (zie hierboven).

Gelijktijdig gebruik van antiresorptieve middelen voor osteoporose

Geneesmiddelen die de botresorptie remmen, verminderen de hoeveelheid calcium die aan het bot wordt onttrokken. Om dit te voorkomen en als aanvulling op een behandeling met geneesmiddelen die de botontwikkeling verbeteren, is het noodzakelijk om vitamine D in te nemen en te zorgen voor een goede calciumspiegel.

Alcoholisme

Chronisch alcoholisme verlaagt de reserves van vitamine D in de lever.

Overige informatie

Dit geneesmiddel bevat zonnegeel (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Producten die calcium bevatten

Gelijktijdig gebruik met calcium bevattende producten toegediend in hoge doses kan het risico op hypercalciëmie verhogen.

Thiazidediuretica

Thiazidediuretica verminderen de uitscheiding van calcium met de urine. Regelmatige controle van de calciumspiegel in het serum is noodzakelijk in het geval van gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica of met hoge doses calcium bevattende producten, vanwege het verhoogde risico op hypercalciëmie.

Anti-epileptica

Anti-epileptica, zoals fenytoïne of barbituraten, kunnen het effect van vitamine D verminderen door de activering van het microsomaal enzymstelsel. Fenytoïne en barbituraten kunnen de werking van vitamine D verminderen.

Corticosteroïden

Systemische corticosteroïden kunnen de metabolisering en eliminatie van vitamine D versnellen. Bij gelijktijdig gebruik kan het nodig zijn om de dosis vitamine D te verhogen.

Digitalis en andere hartglycosiden bevattende geneesmiddelen

In geval van behandeling met geneesmiddelen die digitalis of andere hartglycosiden bevatten, kan de toediening van vitamine D het risico op digitalisintoxicatie (aritmie) verhogen. Strikt medisch

toezicht is noodzakelijk en, indien nodig, monitoring van het ecg en de calciumwaarden.

Producten die magnesium bevatten

Producten die magnesium bevatten (zoals antacida) mogen tijdens behandeling met vitamine D niet worden gebruikt, vanwege het risico op hypermagnesiëmie.

Ketoconazol

Ketoconazol kan zowel synthetische als katabole enzymen van vitamine D remmen. Verlagen van de endogene vitamine D-concentraties in serum zijn waargenomen na toediening van 300 mg/dag tot 1.200 mg/dag ketoconazol gedurende een week bij gezonde mannen. Er is echter geen in vivo onderzoek gedaan naar de geneesmiddelinteracties tussen ketoconazol en vitamine D.

Ionenwisselaarharsen en laxeermiddelen

Een gelijktijdige behandeling met Ionenwisselaarharsen zoals cholestyramine of met laxeermiddelen zoals paraffineolie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen.

Orlistat

Orlistat kan de absorptie van cholecalciferol verstoren, omdat cholecalciferol in vet oplosbaar is.

Actinomycine en imidazolderivaten

Het cytotoxicum actinomycine en antimycotica behorende tot de imidazolen 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.

Producten die fosfor bevatten

Gelijktijdige toediening van fosfor bevattende producten in hoge doses kan het risico op hyperfosfatemie verhogen.

Rifampicine

Rifampicine kan de werkzaamheid van cholecalciferol verminderen door inductie van leverenzymen.

Isoniazide

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig gegevens over het gebruik van cholecalciferol (vitamine D) bij zwangere vrouwen. Een tekort aan vitamine D is schadelijk voor moeder en kind. Dierstudies hebben geboortefwijkingen van hoge doses vitamine D aangetoond (zie rubriek 5.3).

Overdosering van vitamine D tijdens de zwangerschap moet worden voorkomen, omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot lichamelijke en verstandelijke beperkingen, supravulvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind. Vitamine D3 IBSA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Vitamine D3 en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk. Vitamine D mag bij een vitamine D-deficiëntie tijdens de borstvoedingsperiode in de aanbevolen doseringen worden gebruikt. Dit moet in acht genomen worden als bijkomend vitamine D wordt toegediend aan het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van vitamine D op de vruchtbaarheid. Naar

verwachting hebben normale endogene (door het lichaam zelf gemaakte) hoeveelheden vitamine D geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid.

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

Vitamine D3 IBSA heeft geen of weinig invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegroepering: 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).

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 hypercalciurie.

Niet bekend: Zwakte, anorexia, dorst.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: Constipatie, flatulentie, misselijkheid, abdominale pijn, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Pruritus, huiduitslag en urticaria.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nefrocalcinose, polyurie, polydipsie, nierfalen.

Psychische stoornissen

Niet bekend: Slaperigheid, verwardheid.

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

Acute of chronische overdosering met cholecalciferol kan hypercalciëmie, een toename van de calciumconcentraties in serum en urine, veroorzaken. De symptomen van hypercalciëmie zijn niet heel specifiek en bestaan uit misselijkheid, braken, in het vroege stadium vaak diarree en later constipatie, anorexia, vermoeidheid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, spierzwakte, polydipsie, polyurie, vorming van nierstenen, nefrocalcinose, nierfalen, verkalking van de weke delen, veranderingen in ecg-metingen, aritmieën en pancreatitis. Er zijn zeldzame en geïsoleerde gevallen gemeld van fatale hypercalciëmie.

Behandeling van overdosering

Normalisering na hypercalciëmie als gevolg van vitamine D-intoxicatie duurt enkele weken. Bij de behandeling van hypercalciëmie wordt aanbevolen verdere toediening van vitamine D te vermijden. Tevens kan een calciumarm of calciumvrij dieet worden overwogen. Rehydratatie en een behandeling met diuretica zoals furosemide moeten worden overwogen ter waarborging van een adequate diurese. Tevens kan een aanvullende behandeling met calcitonine of corticosteroiden worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine D en analogen, cholecalciferol
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 bijschildklierhormoon en calcitonine, heeft 1,25-hydroxycholecalciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. In zijn biologisch actieve vorm stimuleert vitamine D3 de intestinale calciumabsorptie, de opname van calcium in het osteoïd en de afgifte van calcium uit botweefsel. In de dunne darm bevordert het de snelle en vertraagde calciumopname. Tevens stimuleert het het passieve en actieve transport van fosfaat. In de nier remt het de uitscheiding van calcium en fosfaat door bevordering van de tubulaire resorptie. De biologisch actieve vorm van vitamine D3 remt direct de productie van parathyroïd hormoon (PTH) in de bijschildklieren. De PTH-secretie wordt daarnaast geremd door de toegenomen calciumopname in de dunne darm onder invloed van biologisch actieve vitamine D3.

Volgens de productie, de fysiologische regulatie en het werkingsmechanisme zou vitamine D3 moeten worden beschouwd als een voorloper van een steroïdhormoon. Naast de fysiologische aanmaak van cholecalciferol in de huid, kan cholecalciferol via de voeding of in de vorm van een geneesmiddel worden toegediend. Aangezien in het laatste geval de productremming van de cutane vitamine D-synthese wordt omzeild, kan overdosering en vergiftiging voorkomen.

Vis en visleverolie zijn bijzonder rijk aan vitamine D. Kleine hoeveelheden zijn te vinden in vlees, eigeel, melk, zuivelproducten en avocado.

Deficiëntieziekten 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 onvoldoende inname via de voeding, onvoldoende blootstelling aan uv-licht, malabsorptie en slechte spijsvertering, levercirrose en een nierinsufficiëntie zijn. Ongeacht de uiteindelijke oorzaak van vitamine D-deficiëntie is het klinische gevolg een secundaire hyperparathyreoïdie, een verhoogde botresorptie en een ontoereikende botmineralisatie. Bij kinderen leidt vitamine D-deficiëntie tot rachitis. Bij volwassenen treden osteomalacie op en een verhoogd risico op seniele en postmenopauzale osteoporose met de daarmee samenhangende fracturen van broze botten. Deze laatste houden ook verband met een verhoogde neiging tot vallen als gevolg van spierzwakte, een typische manifestatie van vitamine D-deficiëntie.

Vitamine D-receptoren zijn behalve in het skelet ook in verscheidene andere weefsels aanwezig en daardoor heeft vitamine D een divers effect op verschillende fysiologische processen. Aangaande het effect op celbiologisch niveau zijn er onderzoeksgegevens beschikbaar met betrekking tot de autocrine/paracrine realisatie van groei- en differentiatiecontrole op hematopoëtische cellen en immuuncellen, huid-, skelet- en gladdespiercellen, alsook op de cellen van de hersenen, lever en bepaalde endocriene organen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Vitamine D is vetoplosbaar en wordt in aanwezigheid van galzuren met behulp van micellen gemakkelijk opgenomen in de dunne darm en komt in het bloed terecht via het lymfatische stelsel (systemische biologische beschikbaarheid van ongeveer 80%). De gal regelt de absorptie van vetoplosbare vitaminen, die verminderd kan zijn bij patiënten met lever-, gal- of maagdarmsstelselaandoeningen en de daarmee verband houdende malabsorptiesyndromen. Voedselinname kan de opname van vitamine D verhogen.

Distributie en biotransformatie:

Cholecalciferol en zijn metabolieten circuleren in het bloed, gebonden aan een specifiek globuline. Cholecalciferol wordt in de lever via hydroxylatie omgezet in 25-hydroxycholecalciferol. Dit wordt dan verder in de nieren omgezet tot 1,25-dihydroxycholecalciferol. 1,25-dihydroxycholecalciferol is de actieve metaboliet die verantwoordelijk is voor verhoging van de calciumabsorptie. Niet-gemetaboliseerde vitamine D wordt opgeslagen in vet- en spierweefsel.

Na een enkele orale dosis cholecalciferol 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.

Eliminatie:

Vitamine D wordt voornamelijk uitgescheiden via gal en feces. Een klein percentage wordt aangetroffen in de urine.

Er zijn geen klinisch relevante wijzigingen van de farmacokinetiek van vitamine D in speciale patiëntenpopulaties gemeld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In doses die veel hoger lagen dan de aanbevolen therapeutische doses bij de mens, werd er teratogeniciteit waargenomen in dierstudies. Er zijn geen andere relevante gegevens beschikbaar dan die welke elders in de SmPC zijn vermeld (zie rubrieken 4.6 en 4.9).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde olijfolie, gezuiverd water, maltodextrine, hydroxypropyl betadex, copovidon, mannitol (E421), glycerine (E422), polysorbaat 80 (E433), glycerolmonolinoleaat, titaniumdioxide (E171), sucralose (E955), sinaasappelsmaakstof (bevat: maltodextrine, acacia (E414)), ascorbinezuur (E300), DL-alfatocoferol (E307), zonnegeel (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke orodispergeerbare film is verpakt in een ondoorzichtig pet-/extrusiefoliesachet.

Verpakkingsgrootte: 2 orodispergeerbare films van elke sterkte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi, Italië

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

RVG 126794 Vitamine D3 IBSA 25.000 IE orodispergeerbare films

RVG 126795 Vitamine D3 IBSA 50.000 IE orodispergeerbare films

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST