

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten

Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten

Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 125 microgram cholecalciferol (vitamine D3, overeenkomend met 5.000 IE, als cholecalciferol concentraat in poedervorm).

Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 250 microgram cholecalciferol (vitamine D3, overeenkomend met 10.000 IE, als cholecalciferol concentraat in poedervorm).

Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 500 microgram cholecalciferol (vitamine D3, overeenkomend met 20.000 IE, als cholecalciferol concentraat in poedervorm).

Hulpstoffen met bekend effect:

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 8,75 mg sucrose

Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 17,50 mg sucrose

Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten

Eén filmomhulde tablet bevat 35,00 mg sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten

Ronde filmomhulde tablet, wit tot enigszins geel, met daarop in reliëf het beeldmerk “5” en met een diameter van ongeveer 7 mm.

Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten

Langwerpige filmomhulde tablet, wit tot enigszins geel, met daarop in reliëf het beeldmerk “10”.

De afmetingen van de tablet komen overeen met ongeveer een lengte van 13 mm en een breedte van 6,7 mm.

Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten

Ovale filmomhulde tablet, wit tot enigszins geel, met een dubbele breukstreep.

De afmetingen van de tablet komen overeen met ongeveer een lengte van 17 mm en een breedte van 9,5 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De precieze dosis en de duur van de behandeling dienen te worden bepaald door een arts, afhankelijk van de gewenste serumconcentraties van calcidiol (25(OH)D), de ernst van de ziekte en de respons van de patiënt op de behandeling.

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

De aanbevolen dosering is:

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten

Wekelijks vier tabletten (overeenkomend met 20.000 IE/week) gedurende 4 tot 5 weken.

Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten

Wekelijks twee tabletten (overeenkomend met 20.000 IE/week) gedurende 4 tot 5 weken.

Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten

Eén tablet per week (overeenkomend met 20.000 IE/week) gedurende 4 tot 5 weken.

Na de eerste maand kan een lagere onderhoudsdosis worden overwogen, afhankelijk van de gewenste serumconcentraties van 25-hydroxycoleciferol (25(OH)D), de ernst van de ziekte en de respons van de patiënt op de behandeling.

In plaats hiervan kunnen ook de aanbevelingen van de nationale richtlijnen voor doseringsadviezen voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie worden gevolgd.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Trederol mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is dosisaanpassing niet nodig.

Pediatrische patiënten

Trederol mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten tot de leeftijd van 18 jaar.

De sterktes van 5.000 IE, 10.000 IE en 20.000 IE filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen en adolescenten tot de leeftijd van 18 jaar, omdat de onderzoeken naar het veilige gebruik van zeer hoge doses bij kinderen en adolescenten te beperkt zijn. Er kunnen echter ook producten met een lagere sterkte dan 5.000 IE beschikbaar zijn.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik.

De tablet dient in zijn geheel met water te worden doorgeslikt, bij voorkeur bij de hoofdmaaltijd van de dag.

De tablet van 20.000 IE kan worden verdeeld in twee helften, maar alleen om het slikken te vergemakkelijken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypervitaminose D
- Ziekten of aandoeningen die hypercalciëmie en/of hypercalciurie veroorzaken
- Ernstig verminderde nierfunctie
- Nefrocalcinose, nefrolithiase

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring

In het begin van de behandeling moeten de serum- en urineconcentraties worden gemonitord. De nierfunctie dient ook te worden gecontroleerd door serumcreatinine te meten. Deze controles zijn uiterst belangrijk bij oudere of geïmmobiliseerde patiënten en in geval van gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5). In geval van hypercalciëmie of tekenen van een verminderde nierfunctie moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden gestopt. Het wordt aangeraden de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken als de hoeveelheid calcium in de urine groter is dan 7,5 mmol / 24 uur (300 mg / 24 uur).

Verminderde nierfunctie

Vitamine D dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie en het effect op de calcium- en fosfaatconcentraties dient te worden gemonitord. Er moet rekening worden gehouden met het risico van verkalking van weke delen. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt vitamine D in de vorm van cholecalciferol niet op de normale wijze gemetaboliseerd. Cholecalciferol mag niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Neiging tot vorming van nierstenen

Cholecalciferol mag niet worden ingenomen door patiënten die de neiging hebben om calciumbevattende nierstenen te vormen.

Inname van calcium

Voldoende inname van calcium via de voeding moet gewaarborgd zijn.

Sarcoïdose

Cholecalciferol dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten die lijden aan sarcoïdose, vanwege het risico van een verhoogde omzetting van vitamine D naar zijn actieve vorm. Deze patiënten dienen te worden gemonitord op de hoeveelheid calcium in serum en urine.

Pseudohypoparathyreoïdie

Cholecalciferol mag niet worden ingenomen bij pseudohypoparathyreoïdie (de behoefte aan vitamine D kan verlaagd zijn door de soms normale gevoeligheid voor vitamine D, met een risico van overdosering op de lange termijn). In zulke gevallen zijn vitamine D-derivaten beschikbaar waarmee de behandeling beter kan worden ingesteld.

Inname van vitamine D uit andere bronnen

Wanneer andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten worden voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de hoeveelheid vitamine D in Trederol. Extra doses vitamine D (met inbegrip van metabolieten en analoga) dienen onder nauwlettend medisch toezicht te worden ingenomen. De extra opname van vitamine D via voedingsbronnen of voedingssupplementen moet worden overwogen.

Sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica en barbituraten

Gelijktijdige behandeling met fenytoïne of barbituraten kan het effect van vitamine D verminderen vanwege metabole activatie.

Glucocorticoïden

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

Hartglycosiden

De toxiciteit van hartglycosiden, zoals digoxine, kan toenemen als gevolg van verhoogde calciumspiegels tijdens behandeling met vitamine D (risico op cardiale aritmie). Patiënten dienen te worden gemonitord met ecg en testen van de hoeveelheden calcium in serum en urine.

Ionenuitwisselingsharsen, laxativa en orlistat

Gelijktijdige behandeling met ionenuitwisselingsharsen zoals cholestyramine, laxativa zoals paraffineolie, of orlistat kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verlagen.

Actinomycine en imidazol

Het cytotoxische middel actinomycine en imidazol-antischimmelmiddelen verstoren de werking van vitamine D, door de omzetting van 25-hydroxyvitamine D in 1,25-dihydroxyvitamine D door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase te remmen.

Rifampicine

Rifampicine kan de effectiviteit van cholecalciferol verlagen door inductie van leverenzymen.

Isoniazide

Isoniazide kan de effectiviteit van cholecalciferol verlagen door remming van de metabole activatie van cholecalciferol.

Thiazidediuretica

Gelijktijdige toediening van benzothiadiazine-derivaten (thiazidediuretica) verhoogt het risico van hypercalciëmie omdat deze middelen de uitscheiding van calcium in de urine verminderen. Daarom dienen de calciumspiegels in plasma en urine te worden gemonitord bij patiënten die langdurig worden behandeld.

Fosfaat

Gelijktijdig gegeven producten die fosfaat bevatten en in hoge doses worden gebruikt, kunnen het risico van hyperfosfatemie verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven is het noodzakelijk om voldoende vitamine D in te nemen. De aanbevolen dagelijkse inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, moet volgens nationale richtlijnen worden aangepast.

Zwangerschap

Overdosering van vitamine D moet tijdens de zwangerschap worden vermeden, omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot vertraging van de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling, supra-avalvulaire stenose van de aorta en retinopathie van het kind. Tijdens de zwangerschap mag de dagelijkse inname niet hoger zijn dan 4.000 IE vitamine D.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken van hoge doses vitamine D (zie rubriek 5.3). Trederol wordt niet aanbevolen en tijdens de zwangerschap moet een product met een lagere dosis worden gebruikt.

Borstvoeding

Hooggedoseerde vitamine D mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Vitamine D en de metabolieten daarvan worden uitgescheiden in de moedermelk. Als behandeling met vitamine D klinisch geïndiceerd is in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, moet hiermee rekening

worden gehouden wanneer men extra vitamine D aan het kind geeft. Trederol wordt niet aanbevolen en tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, moet een product met een lagere dosis worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van cholecalciferol op de vruchtbaarheid. Het is echter niet te verwachten dat normale endogene concentraties vitamine D een nadelige invloed hebben op de vruchtbaarheid.

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

Trederol filmomhulde tabletten hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie van bijwerkingen		
	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmstelselaandoeningen			constipatie flatulentie nausea buikpijn diarree
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypercalciëmie hypercalciurie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus uitslag urticaria	
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties zoals angioneurotisch oedeem of larynxoedeem

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

Acute of chronische overdosering van cholecalciferol kan hypercalciëmie veroorzaken, een stijging van de calciumconcentraties in serum en urine. De symptomen van hypercalciëmie zijn niet heel specifiek en bestaan uit nausea, braken, diarree (vaak in de vroege stadia) en later constipatie, anorexie, vermoeidheid,

hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, spierzwakte, verhoogde serumspiegels van 25-hydroxycalciferol, polydipsie, polyurie, vorming van nierstenen, nefrocalcinose, nierfalen, verkalking van weke delen, veranderingen in ecg-metingen, aritmieën en pancreatitis. In zeldzame en geïsoleerde gevallen is gemeld dat hypercalciëmie fataal was.

Behandeling van overdosering

Het normaliseren van hypercalciëmie als gevolg van vitamine D-intoxicatie duurt een aantal weken. De aanbeveling voor de behandeling van hypercalciëmie is het vermijden van alle verdere toediening van vitamine D. Een dieet met weinig of geen calcium kan ook worden overwogen.

Rehydratatie en behandeling met diuretica, bijvoorbeeld furosemide, om te zorgen voor adequate diurese, dient te worden overwogen. Aanvullende behandeling met calcitonine of corticosteroiden kan ook worden overwogen. Afhankelijk van de mate van hypercalciëmie en van de conditie van de patiënt, bijvoorbeeld in geval van oligoanurie, kan hemodialyse (calciumvrij dialysaat) noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine D en analoga, ATC-code: A11CC05

Werkingsmechanisme

Cholecalciferol (vitamine D₃) wordt in de huid gesynthetiseerd uit 7-dehydrocholesterol wanneer de huid wordt blootgesteld aan UVB-licht. Vervolgens wordt het in twee hydroxyleringsstappen omgezet in de biologisch actieve vorm 1,25-dihydroxycholecalciferol, eerst in de lever (positie 25) en dan in het nierweefsel (positie 1).

1,25-dihydroxycholecalciferol is, samen met parathyroïdhormoon en calcitonine, betrokken bij de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. In zijn biologisch actieve vorm stimuleert vitamine D₃ de calciumabsorptie in de darmen, de incorporatie van calcium in de botmatrix en het vrijkomen van calcium uit botweefsel. In de dunne darm bevordert het de opname van calcium. Daarnaast wordt het passieve en actieve transport van fosfaat gestimuleerd. In de nieren remt het de uitscheiding van calcium en fosfaat door de tubulaire resorptie te bevorderen. De aanmaak van parathyroïdhormoon (PTH) in de bijnieren wordt direct geremd door de biologisch actieve vorm van cholecalciferol. Daarnaast wordt de uitscheiding van PTH geremd door de verhoogde opname van calcium in de dunne darm, onder invloed van biologisch actieve vitamine D₃.

Wat betreft de aanmaak, de fysiologische regulering en het werkingsmechanisme moet de zogenoemde 'vitamine' D₃ worden beschouwd als de voorloper van een steroïdhormoon. Naast de fysiologische aanmaak in de huid kan cholecalciferol ook worden geleverd via het voedsel of als geneesmiddel. Aangezien toediening van cholecalciferol als een geneesmiddel de fysiologische productremming van cutane synthese van cholecalciferol kan omzeilen, zijn overdoseringen en intoxicaties mogelijk.

Met name in levertraan en vis zit veel vitamine D₃. Vlees, eidooiers, zuivelproducten en avocado bevatten kleine hoeveelheden vitamine D₃.

In geval van vitamine D-deficiëntie is de verkalking van bot onvoldoende (rachitis). Er kan ook botontkalking (osteomalacie) of botverlies (osteoporose) optreden. Calcium- en/of vitamine D-deficiëntie induceren een reversibele, verhoogde uitscheiding van parathyroïdhormoon. Deze secundaire

hyperparathyreoïdie veroorzaakt een verhoogde bot-turnover, die kan leiden tot broze botten en fracturen. Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor de initiële behandeling van klinisch relevante vitamine D-deficiëntie bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cholecalciferol is uitvoerig onderzocht en goed bekend.

Absorptie

Cholecalciferol uit de voeding wordt bijna volledig vanuit het maag-darmkanaal geabsorbeerd wanneer vetten uit de voeding en galzuren aanwezig zijn. Daarom wordt aanbevolen om het bij de hoofdmaaltijd van de dag in te nemen.

Distributie en biotransformatie

Vitamine D₃ bereikt de lever met behulp van een specifiek transporteiwit. Daar wordt het gemetaboliseerd door microsomale hydroxylering, waarbij 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃, calcidiol), de primaire opslagvorm van vitamine D₃, wordt gevormd. 25(OH)D₃ ondergaat een secundair hydroxylering in de nieren. Daarbij wordt de predominant actieve metaboliet 1,25-hydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃, calcitriol) gevormd. Deze metabolieten zijn in de bloedsomloop gebonden aan een specifiek alfa-globine. Na een enkelvoudige orale dosis cholecalciferol worden de maximale serumconcentraties van de primaire opslagvorm na ongeveer 7 dagen bereikt.

Niet-gehydroxyleerde vitamine D₃ wordt opgeslagen in spier- en vetweefsels en heeft daarom een biologische halfwaardetijd van ongeveer twee maanden.

Na hoge doses vitamine D₃ kunnen de concentraties 25-hydroxyvitamine D₃ in het serum gedurende meerdere maanden verhoogd zijn. Hypercalciëmie als gevolg van overdosering kan een aantal weken aanhouden (zie rubriek 4.9).

Eliminatie

Cholecalciferol en de metabolieten daarvan worden vooral in de gal en feces uitgescheiden.

Specifieke patiëntengroepen

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan de metabole klaring van cholecalciferol verlaagd zijn. Verminderde inname van vitamine D en verhoogde uitscheiding komen voor bij patiënten met malabsorptie.

Personen met overgewicht zijn mogelijk niet in staat om adequate vitamine D-spiegels te onderhouden met alleen blootstelling aan zonlicht en hebben waarschijnlijk hogere doses vitamine D₃ nodig om tekorten te compenseren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij doses die veel hoger waren dan therapeutische doses voor mensen is in dierproeven teratogeniteit waargenomen. Er zijn geen andere relevante gegevens beschikbaar dan de gegevens die elders in de Samenvatting van de productkenmerken worden vermeld (zie rubriek 4.6 en 4.9).

Cholecalciferol heeft geen potentiële mutagene activiteit (negatief in Ames-test). Er zijn geen tests uitgevoerd om carcinogene activiteit te meten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumascorbaat (E301)
All-rac-alfa-tocoferol
Zetmeel-natriumoctenylsuccinaat (E1450)
Sucrose
Triglyceriden, middellange ketens
Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Croscarmellose-natrium (E468)
Microkristallijne cellulose (PH 102) (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)
Opadry PVA wit (bevat: polyvinylalcohol (E1203), titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talk (E553B))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten: verpakkingen van 30, 40 en 60 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.
Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten: verpakkingen van 10 en 20 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.
Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten: verpakkingen van 4, 10 en 20 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Duitsland

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

Trederol 5.000 IE filmomhulde tabletten	RVG 128053
Trederol 10.000 IE filmomhulde tabletten	RVG 128054
Trederol 20.000 IE filmomhulde tabletten	RVG 128055

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 25 februari 2023