1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colecalciferol Sandoz 800 IE, zachte capsules
Colecalciferol Sandoz 1000 IE, zachte capsules
Colecalciferol Sandoz 3200 IE, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 20 microgram colecalciferol (vitamine D3), overeenkomend met 800 IE.
Elke zachte capsule bevat 25 microgram colecalciferol (vitamine D3), overeenkomend met 1000 IE.
Elke zachte capsule bevat 80 microgram colecalciferol (vitamine D3), overeenkomend met 3200 IE.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Colecalciferol Sandoz 800 IE, zachte capsules zijn doorzichtige lichtgele, maat 2, ovale zachte capsules. De lengte van de capsule is ongeveer 9,5 mm en de breedte is ongeveer 5,9 mm.
Colecalciferol Sandoz 1000 IE, zachte capsules zijn doorzichtige oranje, maat 2, ovale zachte capsules. De lengte van de capsule is ongeveer 9,5 mm en de breedte is ongeveer 6,2 mm.
Colecalciferol Sandoz 3200 IE, zachte capsules zijn doorzichtige gele, maat 6, ovale zachte capsule,. De lengte van de capsule is ongeveer 13,6 mm en de breedte is ongeveer 8,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

<u>800 IE en 1000 IE zachte capsules</u>
- Behandeling van vitamine-D-deficiëntie (serumspiegel < 25 nmol/l (<10 ng/ml)) bij volwassenen en jongvolwassenen.
- Preventie van vitamine-D-deficiëntie (serumspiegel < 25 nmol/l (<10 ng/ml)) bij volwassenen met een geïdentificeerd risico.

<u>3200 IE zachte capsules</u>
- Behandeling van vitamine-D-deficiëntie (serumspiegel < 25 nmol/l (<10 ng/ml)) bij volwassenen en jongvolwassenen.

Colecalciferol Sandoz 800 IE, 1000 IE, 3200 IE, zachte capsules zijn geïndiceerd voor jongvolwassenen en volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>
De dosering moet individueel worden bepaald door de behandelend arts, afhankelijk van de mate van de noodzakelijke vitamine D-suppletie. De dosis moet worden aangepast afhankelijk van de gewenste

serumspiegels van 25-hydroxycolecalciferol (25(OH)D), de ernst van de ziekte en de respons van de patiënt op de behandeling.
De voedingsgewoonten van de patiënt moeten zorgvuldig worden geëvalueerd en er moet rekening worden gehouden met het kunstmatig toegevoegde vitamine D-gehalte van bepaalde soorten voedsel.

800 IE, 1000 IE en 3200 IE zachte capsules

Behandeling van vitamine-D-deficiëntie (serumniveau < 25 nmol/l of <10 ng/ml) bij volwassenen:
800 IE - 4000IE/dag.
Na de eerste maand moet een lagere onderhoudsdosering worden overwogen, afhankelijk van de gewenste serumspiegels van 25-hydroxycolecalciferol (25(OH)D), de ernst van de ziekte en de reactie van de patiënt op de behandeling.

Preventie van vitamine-D-deficiëntie bij volwassenen met een geïdentificeerd risico:
800 IE - 1000 IE/dag.

Als alternatief kunnen nationale aanbevelingen voor de dosering bij de behandeling van vitamine D-tekort worden gevolgd.

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

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie
Colecalciferol is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

800 IE, 1000 IE en 3200 IE zachte capsules

Colecalciferol Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Behandeling van vitamine-D-deficiëntie (serumniveau < 25 nmol/l of < 10 ng/ml) bij jongvolwassenen (12-18 jaar): 800 - 4000 IE/dag. De dagelijkse dosis mag niet meer dan 4000 IE/dag bedragen.

Na de eerste maand moet een lagere onderhoudsdosering worden overwogen, afhankelijk van de gewenste serumspiegels van 25-hydroxycolecalciferol (25(OH)D), de ernst van de ziekte en de reactie van de patiënt op de behandeling.

Wijze van toediening

Orale behandeling
De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt (niet gekauwd) met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ziekten of aandoeningen die leiden tot hypercalciëmie en/of hypercalciurie
- Calciumnefrolithiase, nefrocalcinose
- Hypervitaminose-D
- Ernstige nierinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calciumspiegels
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 behandeling moeten het calciumgehalte in het serum, de urinaire excretie van calcium en de nierfunctie worden gemonitord. De controle is extra belangrijk 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 (hoger dan 300 mg (7,5 mmol)/24 uur) moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.3). In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis verminderd worden of moet de behandeling stopgezet worden. Tijdens de behandeling moeten de juiste calciumspiegels en een adequate calciuminname, bij voorkeur via de voeding, worden gegarandeerd. Gelijktijdig gebruik van calciumbevattende producten die in grote doses worden toegediend, kan het risico op hypercalciëmie verhogen.

Nierinsufficiëntie
Vitamine D moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie en het effect op calcium- en fosfaatspiegels moet gemonitord worden. Het risico van calcificatie van de weke delen moet in acht genomen worden. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van colecalciferol mogelijk niet normaal gemetaboliseerd en is Colecalciferol Sandoz gecontraindiceerd (zie rubriek 4.3).

Pseudohypoparathyreoïdie
Colecalciferol 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.

Sarcoïdose
Vitamie D_3 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 gemonitord worden.

Gebruik van aanvullende supplementen
Bij het voorschrijven van andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten, moet rekening worden gehouden met het vitamine D-gehalte in Colcalciferol Sandoz. Gelijktijdig gebruik van multivitamineproducten en voedingssupplementen die vitamine D bevatten moet worden vermeden. Dit geldt ook voor metabolieten of analogen van vitamine D.

Pediatrische patiënten

800 IE, 1000 IE en 3200 IE zachte capsules
Colecalciferol Sandoz mag niet aan kinderen jonger dan 12 jaar worden gegeven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Thiazidediuretica
Thiazidediuretica verminderen de urinaire excretie van calcium. Vanwege een verhoogd risico op hypercalciëmie moet de serumspiegel van calcium regelmatig gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica of calciumbevattende producten die in grote doses worden ingenomen.

Digitalis en andere hartglycosiden
In gevallen van behandeling met een geneesmiddel dat digitalis en andere hartglycosiden bevat, kan de toediening van vitamine D het risico op digitalistoxiciteit (aritmie) verhogen. Strikt medisch toezicht is nodig en, indien nodig, het monitoren van ECG en calcium.

Systemische corticosteroïden
Systemische corticosteroïden remmen de opname van calcium. Langdurig gebruik van corticosteroïden kan het effect van vitamine D tegengaan.

Ionenuitwisselingsharsen, laxeermiddelen en orlistat
Gelijktijdige behandeling met ionen-uitwisselende harsen (bijv. colestyramine) of laxantia (zoals paraffineolie) kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Orlistat kan mogelijk de absorptie van vitamine D verminderen, omdat het in vet oplosbaar is. Vitamine D mag niet ingenomen worden binnen 2 uur (voor of na) toediening van orlistat en vitamine D-analogen.

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

Anticonvulsiva en barbituraten
Anticonvulsiva, zoals fenytoïne en barbituraten (bijv. primidon) kunnen het effect van vitamine D verminderen door de activering van het microsomale enzymsysteem.

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

Actinomycine en imidazol antischimmelmiddelen
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.

Ketoconazol
Ketoconazol kan zowel de synthetische als de katabole enzymen van vitamine D remmen. Verlagingen van de endogene vitamine D-concentraties in het serum zijn waargenomen na toediening van 300 mg/dag tot 1.200 mg/dag ketoconazol gedurende een week aan gezonde mannen. *In vivo* geneesmiddelinteractiestudies van ketoconazol met vitamine D zijn echter niet onderzocht.

Rifampicine
Rifampicine kan ook de werkzaamheid van vitamine D_3 verminderen door inductie van leverenzymen.

Isoniazide
Isoniazide kan de werkzaamheid van vitamine D_3 verminderen door remming van de metabole activering van vitamine D.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colecalciferol bij 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, supravalvulaire aortastenose en retinopathie van het kind.

Als er een vitamine D-tekort is, hangt de aanbevolen dosis af van de nationale richtlijnen, maar de maximale aanbevolen dosis tijdens de zwangerschap is 4.000 IE/dag vitamine D_3.
Voor behandeling tijdens de zwangerschap met hogere doses wordt Colecalciferol Sandoz tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Borstvoeding
Vitamine D_3 en de metabolieten hiervan worden in de moedermelk uitgescheiden. Colecalciferol Sandoz kan in geval van vitamine-D-deficiëntie in de aanbevolen doseringen worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het geven van extra vitamine D aan het kind.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van colecalciferol op de vruchtbaarheid. Naar verwachting hebben normale endogene vitamine-D-spiegels echter geen negatief effect op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Frequenties van mogelijke bijwerkingen, zoals hieronder vermeld, worden gedefinieerd als:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen zijn het gevolg van overdoseringen.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: hypercalciëmie en hypercalciurie.

Maagdarmstelselaandoeningen
Niet bekend: obstipatie, winderigheid, misselijkheid, buikpijn, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: pruritus, huiduitslag en urticaria.

Afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling van ernstige en aanhoudende hypercalciëmie treden bijbehorende acute (hartritmestoornissen, misselijkheid, braken, psychische symptomen, bewustzijnsverlies) en chronische (meer plassen, meer dorst, verlies van eetlust, gewichtsverlies, nierstenen, nierverkalking, verkalking kan in weefsels buiten het bot) episodes op.

Zeer zelden is overlijden beschreven (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" en rubriek 4.9 "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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering
Overdosering van het product kan hypervitaminose, hypercalciëmie en hyperfosfatemie veroorzaken. 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 verkalking en nierfalen, veranderingen in ECG, aritmieën en pancreatitis. Chronische overdoseringen kunnen leiden tot verkalking van bloedvaten en organen als gevolg van hypercalciëmie. Hypercalciëmie kan in extreme gevallen leiden tot een coma of zelfs tot de dood.

Therapeutische maatregelen bij overdosering
Een specifiek tegengif bestaat niet. De eerste maatregel moet bestaan uit het stoppen van alle inname van vitamine D; normalisatie 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 van de toestand van de patiënt, bijvoorbeeld in geval van oligoanurie kan hemodialyse (calciumvrij dialysaat) nodig zijn. Gerangschikt volgens de mate van hypercalciëmie, is de behandeling gericht op de symptomen. Rehydratatie en behandeling met diuretica, bijvoorbeeld furosemide om een adequate diurese te verzekeren. Bij hypercalciëmie kunnen bifosfonaten of calcitonine en corticosteroïden worden gegeven. Serumelektrolytspiegels, de nierfunctie en de diurese dienen te worden gemonitord. In ernstige gevallen kunnen ECG-bewaking en controle van de centraal veneuze druk nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine D en analogen, colecalciferol ATC-code: A11CC05

Colecalciferol (vitamine D3) wordt in de huid gevormd bij blootstelling aan UVB-licht en omgezet in zijn biologisch actieve vorm, 1,25-dihydroxycolecalciferol, in twee hydroxyleringsstappen, eerst in de lever (positie 25) en vervolgens in het nierweefsel (positie 1). Samen met parathormoon en calcitonine

heeft 1,25-dihydroxycolecalciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. Bij vitamine D-tekort verkalkt het skelet niet (resulterend in rachitis) of treedt ontkalking van botten op (resulterend in osteomalacie).

Volgens productie, fysiologische regulatie en werkingsmechanisme moet vitamine D_3 worden beschouwd als voorloper van een steroïde hormoon. Naast fysiologische productie in de huid kan colecalciferol 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, kunnen overdosering en intoxicaties optreden.

Epidemiologische multinationale onderzoeken hebben aangetoond dat 52% (Holick et al., 2005) tot 64% (Lips et al,. 2006) van de postmenopauzale vrouwen die medicatie voor osteoporose gebruikten, suboptimale niveaus van 25(OH)D vertoonden - lager dan 75 nmol/l (30 ng/ml). Het is aangetoond dat een optimale vitamine D-repletie nodig is om de respons op anti-resorptiemiddelen te maximaliseren in termen van zowel BMD-veranderingen als de werkzaamheid tegen fracturen (Adami et al., 2009).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Vitamine D wordt gemakkelijk opgenomen in de dunne darm. Voedselinname verhoogt mogelijk de opname van vitamine D.

Distributie en biotransformatie
Colecalciferol en zijn metabolieten circuleren in het bloed gebonden aan een specifiek globuline. Colecalciferol wordt in de lever gehydroxyleerd tot 25-hydroxycolecalciferol. Het wordt vervolgens in de nieren omgezet in de actieve metaboliet 1,25 dihydroxycolecalciferol. Dit is de actieve metaboliet die verantwoordelijk is voor het verhogen van de calciumabsorptie. Vitamine D, dat niet wordt gemetaboliseerd, wordt opgeslagen in vet- en spierweefsel.

Na een enkelvoudige orale dosis colecalciferol worden de maximale serumconcentraties van de primaire bewaarvorm na ongeveer 7 dagen bereikt. $25(OH)D_3$ wordt vervolgens langzaam geëlimineerd met een schijnbare halfwaardetijd in serum van ongeveer 50 dagen.

Eliminatie
Colecalciferol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden met de gal en de faeces. Een klein percentage van een toegediende dosis wordt teruggevonden in de urine.

Speciale populatie
Een defect in het metabolisme en de uitscheiding van vitamine D is beschreven bij patiënten met chronisch nierfalen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinische toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses werden alleen waargenomen bij blootstelling aan hoge doses. Bij zeer hoge doses werd teratogeniteit waargenomen in dierstudies. Normale endogene niveaus van colecalciferol hebben geen potentiële mutagene activiteit (negatief in Ames-test). Tests op carcinogeniteit zijn niet uitgevoerd.
Er is geen verdere informatie die relevant is voor de veiligheidsbeoordeling naast wat vermeld staat in andere delen van de samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud
Butylhydroxytolueen (BHT) (E-321)
Middellange keten triglyceridenolie

Capsulewand
Gelatine (E-441)
Glycerol 99,5% (E-422)
Titaniumdioxide (E-171)
Geel ijzeroxide (E-172)
Gezuiverd water

Daarnaast bevat Colecalciferol Sandoz 1000 IE, zachte capsules:
Rood ijzeroxide (E-172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Doorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen.

Colecalciferol Sandoz 800 IE, zachte capsules is beschikbaar in verpakkingen van 90 zachte capsules.
Colecalciferol Sandoz 1000 IE, zachte capsules is beschikbaar in verpakkingen van 30 of 60 zachte capsules.
Colecalciferol Sandoz 3200 IE, zachte capsules is beschikbaar in verpakkingen van 30 zachte capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Colecalciferol Sandoz 800 IE, zachte capsules	RVG 128763
Colecalciferol Sandoz 1000 IE, zachte capsules	RVG 128765
Colecalciferol Sandoz 3200 IE, zachte capsules	RVG 128766

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024