

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 25.000 IE, orodispergeerbare films

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 50.000 IE, orodispergeerbare films

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 25.000 IE:

Elke film bevat 625 microgram cholecalciferol (vitamine D3) overeenkomend met 25.000 IE.

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 50.000 IE:

Elke film bevat 1.250 microgram cholecalciferol (vitamine D3) overeenkomend met 50.000 IE.

Hulpstof met bekend effect: zonnegeel (E110) en butylhydroxyanisol (E320).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare film

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 25.000 IE

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

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 50.000 IE

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Initiële behandeling van vitamine D-deficiëntie (serumspiegels < 25 nmol/l of < 10 ng/ml) bij volwassenen.
- Preventie van vitamine D-deficiëntie bij volwassenen met een vastgesteld risico.
- Als aanvulling op een specifieke behandeling van osteoporose bij volwassen patiënten met vitamine D-deficiëntie of patiënten die een risico lopen op vitamine D-deficiëntie.

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.

Initiële behandeling van vitamine D-deficiëntie (serumspiegels < 25 nmol/l of < 10 ng/ml):

Een cumulatieve dosis van 100.000 IE in één keer in de eerste maand (4 x 25.000 IE of 2 x 50.000 IE).

Na een maand dient een lagere onderhoudsdosis te worden overwogen, overeenkomstig de gewenste serumspiegels van 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), de ernst van de aandoening en de reactie van de patiënt op de behandeling.

Voorkomen van vitamine D-deficiëntie bij volwassenen met een vastgesteld risico:
25.000 IE/maand - 25.000 IE/2 maanden

Als aanvulling op een specifieke behandeling van osteoporose:
25.000 IE/maand

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

Nierinsufficiëntie

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 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

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

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypercalciëmie en/of hypercalciurie
- Nierstenen
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Hypervitaminose D
- Nefrocalcinose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regelmatige controle

Tijdens initiële en langdurige behandeling met Cholecalciferol IBSA Farmaceutici moeten serumcalciumspiegels regelmatig worden gecontroleerd en moet de nierfunctie worden gecontroleerd door meting van serumcreatinine. Regelmatige controle is vooral belangrijk bij oudere patiënten en bij gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5) en in geval van hyperfosfatemie en bij patiënten met een verhoogd risico op nierstenen. In geval van hypercalciëmie of hypercalciurie (boven 300 mg (7,5 mmol)/24 uur) moet behandeling stopgezet worden (zie rubriek 4.3). In geval van nierfunctiestoornissen moet de dosering verlaagd worden of moet de behandeling stopgezet worden.

Nierinsufficiëntie

Cholecalciferol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met 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 ernstige nierinsufficiëntie is vitamine D in de vorm van cholecalciferol gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pseudohypoparathyroïdie

Cholecalciferol mag niet worden ingenomen indien er sprake is van pseudohypoparathyroïdie (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). In dergelijke gevallen zijn beter beheersbare vitamine D-derivaten beschikbaar.

Sarcoïdose

Cholecalciferol moet met voorzichtigheid 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 cholecalciferol. Extra vitamine D mag alleen worden toegediend onder medisch toezicht.

Overige informatie

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

Dit geneesmiddel bevat butylhydroxyanisol (E320), wat irritatie van het mondslijmvlies kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Calcium

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 voldoende hoge calciumspiegel.

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

Thiazidediuretica

Thiazidediuretica verminderen de uitscheiding van calcium met de urine. Regelmatige controle van de serumcalciumspiegels is noodzakelijk vanwege het verhoogde risico op hypercalciëmie.

Anti-epileptica

Anti-epileptica, zoals fenytoïne of barbituraten, kunnen het effect van vitamine D verminderen.

Systemische 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

In geval van behandeling met geneesmiddelen die digitalis of andere hartglycosiden bevatten, kan de toediening van vitamine D het risico op digitalisintoxicatie (aritmieën) verhogen. Strikt medisch toezicht is noodzakelijk en, indien nodig, regelmatige controle van het ecg en de calciumwaarden.

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 mogelijk de absorptie van cholecalciferol verstoren, omdat cholecalciferol in vet oplosbaar is. Vitamine D mag niet binnen 2 uur vóór of na toediening van orlistat worden toegediend.

Cytotoxische middel actinomycine en imidazol bevattende antischimmelmiddelen

Het cytotoxische middel actinomycine en imidazol bevattende antischimmelmiddelen 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 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.

Middelen die magnesium bevatten

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

Middelen die fosfor bevatten

Gelijktijdige toediening van fosfor bevattende middelen 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

Tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt deze hoge dosering van het middel afgeraden en moet er een lager gedoseerd middel worden gebruikt. Tijdens zwangerschap en borstvoeding dient u voldoende vitamine D in te nemen.

Zwangerschap

Er zijn weinig tot geen gegevens over het gebruik van cholecalciferol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Een tekort aan vitamine D is schadelijk voor moeder en kind.

Overdosering van vitamine D tijdens de zwangerschap moet echter worden voorkomen, omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot lichamelijke en verstandelijke beperkingen, supravulvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind.

Bij een vitamine D-deficiëntie hangt de aanbevolen dosering af van nationale richtlijnen. De maximale aanbevolen dosering vitamine D3 tijdens zwangerschap is echter 4000 IE/dag.

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Vitamine D en de metabolieten ervan komen in de moedermelk terecht. Dit hoog-gedoseerde vitamine D-middel mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Als behandeling met vitamine D klinisch geïndiceerd is tijdens het geven van borstvoeding, moet dit in acht genomen worden als aanvullend 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 hoeveelheden vitamine D geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid.

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

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici heeft geen of een verwaarloosbare 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: hypercalciëmie en hypercalciurie.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: pruritus, huiduitslag en netelroos.

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 corticosteroïden 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 UVB-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-dihydroxycholecalciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. Bij vitamine D-deficiëntie verkalkt het skelet onvoldoende (resultierend in rachitis) of treedt botontkalking op (resultierend in osteomalacie).

Volgens de aanmaak, 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.

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 gladde spiercellen, 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 is nodig voor 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.

Speciale patiëntenpopulaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens niet-klinische toxiciteitsonderzoeken met eenmalige en herhaalde doses zijn effecten alleen waargenomen bij blootstelling aan hoge doses. Bij doses die veel hoger lagen dan de aanbevolen therapeutische doses bij de mens, werd er teratogeniciteit waargenomen tijdens dieronderzoeken. Normale endogene hoeveelheden cholecalciferol vertonen geen potentieel mutagene activiteit (negatief bij Ames-test) of carcinogene activiteit. 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
Glycerine, polysorbaat 80
Glycerolmonolinoleaat
Titaniumdioxide
Sucralose
Sinaasappelsmaakstof*
Ascorbinezuur
All-*rac*- α - tocoferol
Zonnegeel (E110)

*bevat:

Aromatisch deel: etherische sinaasappelolie, terpenenvrije sinaasappelolie, terpenenvrije citroenolie, terpenenvrije mandarijolie, ethylhexanoaat, ethyl-2-methylbutanoaat, ethylbutanoaat, acetaldehyde.

Toevoegingen: butylhydroxyanisol E320, citroenzuur E330.

Dragerstoffen: maltodextrine, Arabische gom E414.

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 PET/Aluminium/PE-laminaatschet.
Verpakkingsgrootten: 2 of 4 orodispergeerbare films van elke sterkte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte middelen 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

Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 25.000 IE, orodispergeerbare films	RVG 131361
Cholecalciferol IBSA Farmaceutici 50.000 IE, orodispergeerbare films	RVG 131362

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST