

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colecalciferol Sandoz 5.600 IE, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 140 microgram colecalciferol (vitamine D3), overeenkomend met 5600 IE.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Colecalciferol Sandoz 5600 IE, zachte capsules zijn ondoorzichtige gele, maat 3, ovale zachte capsules. De lengte van de capsule is ongeveer 11 mm en de breedte is ongeveer 6,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van vitamine-D-deficiëntie (serumspiegel $< 25 \text{ nmol/l}$ ($< 10 \text{ ng/ml}$)) bij volwassenen en jongvolwassenen.
- Preventie van vitamine-D-deficiëntie (serumspiegel $< 25 \text{ nmol/l}$ ($< 10 \text{ ng/ml}$)) bij volwassenen met een geïdentificeerd risico.
- Als adjuvans bij specifieke osteoporosebehandeling bij volwassen patiënten met een vitamine-D-deficiëntie of die een risico lopen op vitamine-D-deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet individueel worden bepaald door de behandelend arts, afhankelijk van de mate van de noodzakelijke vitamine D-suppletie. 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.

Behandeling van vitamine-D-deficiëntie (serumniveau $< 25 \text{ nmol/l}$ of $< 10 \text{ ng/ml}$) bij volwassenen:
Aanbevolen dosering: 1 tot 5 capsules per week. De maximale cumulatieve dosis is 120 000 IE.

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
De aanbevolen dosering: 1 capsule per week.

Als adjuvans bij specifieke osteoporosebehandeling bij volwassen patiënten met een vitamine D-deficiëntie of die een risico lopen op vitamine D-deficiëntie

De aanbevolen dosering: 1 capsule per week.

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet de dosering worden vastgesteld door de behandelend arts, 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 (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

De 5600 IE sterkte is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er te weinig onderzoek is gedaan naar de veiligheid tijdens het gebruik van zeer hoge doseringen bij kinderen. Er zijn echter producten beschikbaar met een lagere sterkte dan 5600 IE.

Wijze van toediening

De capsules 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 of aandoeningen die leiden tot hypercalciëmie en/of hypercalciurie
- Nefrolithiase
- Nefrocalcinose
- Hypervitaminose-D

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 langdurige behandeling moeten het calciumgehalte in het serum en de urine, 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.

Sarcoïdose

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

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 (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van multivitaminenproducten

Bij het voorschrijven van andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten moet rekening worden gehouden met het vitamine D-gehalte in dit medicijn. Aanvullende doses vitamine D moeten worden toegediend onder strikt medisch toezicht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Calciumbevattende producten

Gelijktijdig gebruik met producten die een hoge dosis calcium bevatten kunnen het risico op hypercalciëmie verhogen.

Magnesiumbevattende producten

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

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.

Anticonvulsiva en barbituraten

Gelijktijdig gebruik van fenytoïne of barbituraten kunnen het effect van vitamine D verminderen doordat het metabolisme van vitamine D is verhoogd.

Fosfor bevattende producten

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

Digitalis en andere hartglycosiden

In gevallen van behandeling met een medicijn 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 kunnen het metabolisme en de eliminatie van vitamine D verhogen. Bij gelijktijdig gebruik kan het noodzakelijk zijn om de dosering vitamine D te verhogen.

Ionenuitwisselingsharsen, laxemiddelen en orlistat

Gelijktijdige behandeling met ionen-uitwisselende harsen zoals colestyramine, of laxantia zoals paraffineolie, kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Orlistat kan mogelijk de absorptie van vitamine D verminderen.

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.

Rifampicine

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

Isoniazide

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap en borstvoeding wordt deze hoge dosis niet aanbevolen en moet een product met een lagere dosis worden gebruikt. Tijdens de zwangerschap en borstvoeding is de inname van een adequate hoeveelheid vitamine D noodzakelijk.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vitamine D bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vitamine D-deficiëntie is schadelijk voor moeder en kind.

Overdosering van vitamine D moet echter vermeden worden tijdens de zwangerschap, aangezien verlengde hypercalciëmie kan leiden tot fysieke en psychische retardatie, supravulvulaire 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 4000 IE/dag vitamine D3. Colecalciferol Sandoz wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Vitamine D3 en de metabolieten hiervan worden uitgescheiden in de moedermelk. Dit medicijn met hoge dosering vitamine D mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding. Als er tijdens de borstvoedingsperiode een klinische indicatie is voor behandeling met vitamine D, dan moet hiermee rekening worden gehouden bij het geven van extra vitamine D aan het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van hoge doses vitamine D 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem of larynxoedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hypercalciëmie en hypercalciurie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: pruritus, huiduitslag en urticaria.

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

Overdosering van het product kan hypervitaminose D, hypercalciëmie en hyperfosfatemie veroorzaken. De maximale toegestane inname limiet voor vitamine D3 (colecalciferol) is vastgesteld op 4000 IE (100 µg) per dag.

Symptomen van hypercalciëmie zijn onder andere gebrek aan eetlust, dorst, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, psychische symptomen, polydipsie, polyurie, botpijn, nefrocalcinose, vorming van nierstenen en in ernstige gevallen hartritimestoornissen. Extreme hypercalciëmie kan leiden tot coma of de dood. Chronische hoge calciumspiegels kunnen leiden tot irreversibele nierschade en verkalking van de weke delen.

Behandeling van hypercalciëmie: de behandeling met vitamine D moet worden gestopt. Het gebruik van thiazidediuretica, lithium, vitamine A en hartglycosiden moet ook worden stopgezet. In geval van patiënten met een verminderd bewustzijn moet de maag worden leeggemaakt. Rehydratie en, afhankelijk van de ernst, geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroïden moet worden overwogen. Serumelektrolyten spiegels, 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-dihydroxycalciferol, in twee hydroxyleringsstappen, eerst in de lever (positie 25) en vervolgens in het nierweefsel (positie 1). Samen met paraathormoon en calcitonine heeft 1,25-dihydroxycalciferol 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 D3 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.

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

Vitamine D 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 vitamine D worden de maximale serumconcentraties van de primaire bewaarvorm na ongeveer 7 dagen bereikt. 25(OH)D3 wordt vervolgens langzaam geëlimineerd met een schijnbare halfwaardetijd in serum van ongeveer 50 dagen.

Eliminatie

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

Verminderde nierfunctie

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)
Middellange keten triglyceridenolie

Capsulewand

Gelatine 150-170 bloom
Glycerol 99,5%
Geel ijzeroxide (E172)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking

3 jaar

HDPE fles

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

HDPE fles

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Blisterverpakking

Witte ondoorzichtige PVC/PVDC-Alu blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootte met 4 zachte capsules.

HDPE fles

Witte ondoorzichtige High Density Polyethylene (HDPE) fles met daarop een witte, ondoorzichtige, moeilijk voor kinderen te openen polypropyleen (PP) dop.
Verpakkingsgrootte met 200 zachte capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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 5600 IE, zachte capsules - RVG 131788

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST