

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colecalciferol Strides 800 IE, zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 800 IE colecalciferol (overeenkomend met 20 microgram vitamine D<sub>3</sub>).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Doorzichtige blauwe capsule (maat 2) zonder markeringen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Preventie en behandeling van vitamine-D-deficiëntie.

Als adjuvans bij specifieke therapie voor osteoporose bij patiënten met vitamine-D-deficiëntie of patiënten die een risico lopen op een vitamine-D-insufficiëntie.

Colecalciferol is geïndiceerd voor volwassenen, ouderen en adolescenten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### **Volwassenen**

##### *Vitamine-D-deficiëntie*

Voor vitamine-D-deficiëntie bij volwassenen en ouderen (serumgehalte <25 nmol/l (<10 ng/ml)), 1-4 capsules (800-3200 IE) per dag gedurende maximaal 12 weken, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de respons van de patiënt op de behandeling.

##### *Vitamine-D-insufficiëntie*

Voor vitamine-D-insufficiëntie bij volwassenen en ouderen (serumgehalte 25 – 50 nmol/l (10-20 ng/ml)), langdurige onderhoudstherapie na behandeling van deficiëntie bij volwassenen en ouderen en preventie van vitamine-D-deficiëntie, 1-2 capsules (800-1600 IE) per dag.

##### *Osteoporose*

Als adjuvans bij specifieke therapie voor osteoporose, 1 capsule per dag.

##### **Pediatrische patiënten**

##### *Vitamine-D-deficiëntie of -insufficiëntie*

Vitamine-D-deficiëntie of -insufficiëntie bij kinderen vanaf 12 jaar - 1 capsule per dag, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de respons van de patiënt op de behandeling. Mag uitsluitend onder medisch toezicht worden gegeven.

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

#### *Dosering bij leverinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

#### *Dosering bij nierinsufficiëntie*

Colecalciferol mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Oraal.

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
- Hypervitaminose D
- Calciumnefrolithiase
- Nefrocalcinose
- Ziekten of aandoeningen die leiden tot hypercalciëmie en/of hypercalciurie
- Ernstige nierinsufficiëntie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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 langdurige behandeling moeten het calciumgehalte in het serum, de urinaire excretie van calcium en de nierfunctie worden gemonitord door meting van de serumcreatininegehalten. 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 hypercalciurie (hoger dan 300 mg (7,5 mmol)/24 uur) of tekenen van nierfunctiestoornissen moet de dosis verminderd worden of moet de behandeling stopgezet worden.

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 coleciferol niet normaal gemetaboliseerd en moeten andere vormen van vitamine D gebruikt worden (zie rubriek 4.3). Vergelijkbare controle is nodig voor kinderen van wie de moeder een behandeling met vitamine D in farmacologische hoeveelheden ontvangt. Sommige kinderen reageren mogelijk extra gevoelig op het effect van vitamine D.

Vitamine D<sub>3</sub>-capsules mogen 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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een behandeling voor cardiovasculaire ziekte krijgen (zie rubriek 4.5 - hartglycosiden waaronder digitalis).

Colecalciferol 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.

Er moet rekening worden gehouden met vitamine-D-supplementen uit andere bronnen. Gelijktijdig gebruik van multivitaminenproducten en voedings-supplementen die vitamine D bevatten moet worden vermeden.

De noodzaak van extra calciumsupplementatie dient per individuele patiënt overwogen te worden. Calciumsupplementen dienen onder strikt medisch toezicht te worden gegeven.

Medisch toezicht is noodzakelijk tijdens de behandeling, ter preventie van hypercalciëmie.

#### Pediatrische patiënten

Colecalciferol mag niet aan kinderen jonger dan 12 jaar worden gegeven.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik met calciumbevattende producten die in grote doses worden toegediend, kan de kans op hypercalciëmie vergroten. 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 met calciumbevattende producten die in grote doses worden ingenomen.

Gelijktijdige behandeling met anti-epileptica (zoals fenytoïne), hydantoïne of barbituraten kan de werking van vitamine D verminderen vanwege metabole activatie. Gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden kan het effect van vitamine D verminderen. Systemische corticosteroïden remmen de opname van calcium. Langdurig gebruik van corticosteroïden kan het effect van vitamine D tegengaan.

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

Gelijktijdig gebruik van calcitonine, etidronaat, galliumnitraat, pamidronaat of plicamycine met vitamine D kan het effect van deze producten in de behandeling van hypercalciëmie tegenwerken.

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

De effecten van digitalis en andere hartglycosiden kunnen versterkt worden bij orale toediening van calcium in combinatie met vitamine D. Strikt medisch toezicht is noodzakelijk en, zo nodig, het monitoren van ecg en calcium.

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

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.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colecalciferol bij zwangere vrouwen.

De aanbevolen dagelijkse inname voor zwangere vrouwen is 400 IE, maar voor vrouwen met een vitamine-D-deficiëntie kan een hogere dosis nodig zijn (tot 2000 IE/dag). Bij patiënten zonder vitamine D-deficiëntie mag de dagelijkse vitamine D-inname tijdens de zwangerschap niet meer dan

600 IE bedragen. Colecalciferol kan alleen in geval van vitamine-D-deficiëntie in een dosering tot 2.000 IE/dag worden gebruikt.

Tijdens de zwangerschap dienen vrouwen het advies van hun arts te volgen, aangezien hun behoeften kunnen variëren afhankelijk van de ernst van hun ziekte en hun respons op de behandeling. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij zwangere vrouwen dient overdosering van vitamine D3 te worden vermeden, aangezien langdurige hypercalciëmie soms in verband is gebracht met vertraging van de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling, supravulvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind.

#### Borstvoeding

Vitamine D en de metabolieten hiervan worden in de moedermelk uitgescheiden. Overdosering bij zuigelingen geïnduceerd door moeders die borstvoeding geven, is niet waargenomen, maar bij voorschrijving van extra vitamine D aan een kind dat borstvoeding krijgt, dient de arts rekening te houden met de dosering van extra vitamine D die aan de moeder wordt gegeven.

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

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000) of 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

De meest ernstige consequentie van acute of chronische overdosering is hypervitaminose, hypercalciëmie en hyperfosfatemie als gevolg van vitamine-D-toxiciteit. Symptomen kunnen zijn: misselijkheid, braken, polyurie, anorexie, zwakheid, apathie, dorst, constipatie, abdominale pijn, spierzwakte, verwardheid, polydipsie, botpijn, verkalking in de nieren, nierstenen, vertigo en hartritmestoornissen in ernstige gevallen. Chronische overdoseringen kunnen leiden tot vasculaire en orgaan calcificatie ten gevolge van hypercalciëmie. Hypercalciëmie kan in extreme gevallen leiden tot een coma of zelfs tot de dood. Een aanhoudend hoog gehalte aan calcium kan irreversibele nierinsufficiëntie en calcificatie van zacht weefsel veroorzaken.

Behandeling moet bestaan uit het stoppen van alle inname van vitamine D. Tegelijkertijd moet het gebruik van thiazidediuretica, lithium, vitamine D en A evenals hartglycosiden worden stopgezet. Bij patiënten met verminderd bewustzijn is ook maaglediging noodzakelijk. Rehydratatie en mono- of combinatietherapie met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroiden mogen worden gebruikt afhankelijk van de ernst van de overdosering. Serumelektrolytenniveaus, 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, ATC-code: A11CC05

#### Werkingsmechanisme

In de biologisch actieve vorm stimuleert vitamine D<sub>3</sub> de absorptie van calcium in de darmen, de opname van calcium in het osteoïd, en de afgifte van calcium uit het botweefsel. In de dunne darm bevordert het snelle en vertraagde calciumopname. Ook het passieve en actieve transport van fosfaat wordt gestimuleerd. In de nieren remt het de excretie van calcium en fosfaat doordat het tubulaire reabsorptie bevordert. De productie van parathyroïdhormoon (PTH) in de bijnieren wordt direct geremd door de biologisch actieve vorm van vitamine D<sub>3</sub>. De uitscheiding van PTH wordt daarnaast ook geremd door verhoogde calciumopname in de dunne darm onder invloed van biologisch actieve vitamine D<sub>3</sub>.

Vitamine D-receptoren zijn, behalve in het skelet, aanwezig in verscheidene andere weefsels; daarom heeft vitamine D een divers effect op verschillende fysiologische processen. Wat betreft het effect op cellulair biologisch niveau zijn er onderzoeksresultaten beschikbaar met betrekking tot de autocrine/paracrine realisatie van groei en differentiatiecontrole op hematopoëtische en immuuncellen, huid-, skelet- en gladde spiercellen, alsook op de cellen van de hersenen, lever en bepaalde endocriene organen.

Doseringen lager dan de 800 IE dosis van eerdere aanbevelingen zijn voldoende voor de handhaving van de ideale vitamine D-aanvulling, maar niet voldoende voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie. De vitamine D-supplementatie die nodig is voor de behandeling van osteoporose dient onderscheiden te worden van de behandeling van vitamine D-deficiëntie en van therapeutische doses vitamine D-monotherapie.

Het eenmaal per week toedienen van de wekelijkse totale dosis resulteert in hetzelfde effect als dagelijkse toediening, vanwege de farmacokinetische parameters van vitamine D. De meeste ervaring uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is echter afkomstig van dagelijkse doseringen.

Vitamine D verhoogt het botresorptie verlagende effect van calcium zeer effectief, doordat het een effect heeft op de toename in de calciumopname. In een studie met 148 oudere, postmenopauzale vrouwen resulteerde gelijktijdige toediening van 800 IE vitamine D (colecalfiferol) en 1200 mg calcium in een toename van 72% van het 25(OH)D-niveau en een afname van 17% in PTH in vergelijking met supplementatie met alleen calcium.

Een klinische studie uitgevoerd met vitamine D-deficiënte patiënten die behandeld werden in het ziekenhuis, toonde aan dat dagelijkse supplementatie met 100 mg calcium en 800 IE vitamine D gedurende 6 maanden plasmaniveaus van de 25-hydroxymetabooliet van vitamine D normaliseerde, secundaire hyperparathyreoïdie mitigeerde en alkalische fosfatase verminderde.

Bij spierzwakte of verminderde spiermassa (bijvoorbeeld bij oudere patiënten of patiënten met een beroerte) heeft supplementatie met vitamine D in een dosis van 800 IE (of hoger) een duidelijk

aangetoond effect op spierkracht: het verminderde het aantal valpartijen en had een gunstig effect op de spiermassa.

In een andere klinische studie toonden de resultaten aan dat gelijktijdige toediening van vitamine D en calciumcitraat het risico op vallen als gevolg van spierzwakte bij ouderen verlaagt. In een 3 jaar durende placebogecontroleerde, dubbelblinde studie uitgevoerd met 445 patiënten ouder dan 65 jaar, ontvingen de deelnemers calciumcitraatmalaat overeenkomend met 700 IE vitamine D/dag en 500 mg elementair calcium/dag en dit resulteerde in een significante daling (46%) van het risico op vallen (OR 0,54; 95% BI, 0,30-0,97) onder behandelde vrouwen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De farmacokinetiek van vitamine D is goed bekend. Vitamine D wordt bij de aanwezigheid van gal goed uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd.

### Distributie en biotransformatie

Het wordt in de lever gehydroxyleerd tot 25-hydroxycoleciferol en ondergaat vervolgens verdere hydroxylatie in de nieren om de actieve metaboliet 1,25 dihydroxycoleciferol (calcitriol) te vormen. De metabolieten circuleren in het bloed, gebonden aan een specifiek  $\alpha$ -globine.

### Eliminatie

Vitamine D en de metabolieten hiervan worden hoofdzakelijk uitgescheiden met de gal en de faeces.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In hoge doses bij dieren (4-15 keer de dosis voor de mens) is aangetoond dat coleciferol teratogeen is. Nageslacht van zwangere konijnen behandeld met hoge doseringen vitamine D, vertoonde laesies die anatomisch lijken op die van supraalvulaire aortastenose. Nageslacht dat deze veranderingen niet vertoonde, vertoonde vasculotoxiciteit vergelijkbaar met die bij volwassenen na acute vitamine-D-toxiciteit. Er is geen verdere informatie die relevant is voor de beoordeling van de veiligheid, anders dan wat er al in andere delen van de SPC staat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Geraffineerde maisolie

#### Capsulewand

Gelatine

Glycerol (E 422)

Briljantblauw Supra dat briljantblauw bevat voor de kleuring van voedsel (E 133), natriumchloride en natriumsulfaat

Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Omhulde PVC-film met aluminium blisterverpakkingsfolie verpakt in dozen.

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 56, 60 en 90 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.,  
Themistokli Dervi 3, Julia House  
1066 Nicosia  
Cyprus

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

RVG 120373

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 februari 2018

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 18 maart 2019