

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

D-Cura 25.000 IE, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

D-Cura 25.000 IE:

1 capsule bevat 0,625 mg cholecalciferol, overeenkomend met 25.000 IE vitamine D₃.

Hulpstoffen met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Transparante harde gelatine capsule die heldere, lichtgele olie bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aanvangsbehandeling van symptomatische vitamine D-deficiëntie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosis: 1 capsule (25.000 IE) wekelijks.

Na de eerste maanden kunnen lagere doses worden overwogen, afhankelijk van de gewenste serumspiegel van 25-hydroxycalciferol (25(OH)D), de ernst van de ziekte en de respons van de patiënt op de behandeling. Als alternatief kunnen de nationale doseringsaanbevelingen voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie worden gevolgd.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten:

D-Cura wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie/hypercalciëmie:

In geval van hypercalciëmie of tekenen van een verminderde nierfunctie moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt. Indien hypercalciurie (meer dan 7,5 mmol/24 uur, overeenkomend met 300 mg calcium/24 uur) optreedt, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt.

In geval van ernstige nierinsufficiëntie is D-Cura gecontra-indiceerd.

Dosering bij leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt via de mond ingenomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypercalciëmie en/of hypercalciurie.
- Nefrolithiase.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Hypervitaminose D.
- Pseudohypoparathyreoïdisme, omdat de vitamine D-behoefte verminderd kan zijn als gevolg van fasen van normale vitamine D-gevoeligheid. Er bestaat dan kans op langdurige overdosering. Voor dit soort situaties zijn betere regelbare vitamine D-producten verkrijgbaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De sterk geconcentreerde vitamine D₃-oplossingen kunnen gemakkelijk vitamine D-vergiftiging veroorzaken indien dosisfouten worden gemaakt. Als gevolg hiervan zijn ernstige gevallen van hypercalciurie gerapporteerd na een hoge oplaaddosis van vitamine D.

Tijdens behandeling met D-Cura dienen de calciumwaarden van serum en urine regelmatig te worden gecontroleerd en moet de nierfunctie worden gecheckt door meting van het serumcreatinine. Deze controles zijn vooral van belang bij oudere patiënten en in geval van gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica. In geval van hypercalciëmie of tekenen van een verminderde nierfunctie moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Het is raadzaam om de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken als het calciumgehalte in de urine een waarde van 7,5 mmol/24 uur (300 mg/24 uur) overschrijdt.

D-Cura moet met grote voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een gestoorde urinaire uitscheiding van calcium en fosfaat, bij behandeling met benzothiadiazine-derivaten en bij geïmmobiliseerde patiënten (kans op hypercalciëmie en hypercalciurie). Bij deze patiënten dienen de calciumwaarden van plasma en urine regelmatig te worden gecontroleerd.

D-Cura dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten die aan sarcoïdose lijden, omdat er kans bestaat op een verhoogde omzetting van vitamine D in zijn actieve metaboliet. Bij deze patiënten dienen de calciumwaarden van serum en urine regelmatig te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die met D-Cura worden behandeld, moet regelmatig het effect op het calcium- en fosfaatmetabolisme worden gecontroleerd.

Om overdosering van vitamine D te voorkomen, moet bij het voorschrijven van D-Cura rekening worden gehouden met alle potentiële vitamine D-bronnen, zoals andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten, voedsel, voedsel dat met vitamine D is verrijkt, voedingscomplementen, etc. Toediening van extra vitamine D of calcium dient uitsluitend onder medisch toezicht plaats te vinden. In dergelijke gevallen dienen de calciumwaarden van serum en urine regelmatig te worden gecontroleerd (zie hierboven).

Er is gerapporteerd dat orale toediening van een hoge dosis vitamine D (500.000 IE via een enkelvoudige jaarlijkse bolus) bij oudere patiënten tot een verhoogde kans op fracturen leidt, waarbij de grootste toename tijdens de eerste 3 maanden na de toediening wordt gezien.

Pediatrische patiënten

D-Cura wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten onder 18 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenytoïne of barbituraten kunnen de werking van vitamine D verminderen.

Thiazidediuretica kunnen tot hypercalciëmie leiden als gevolg van verminderde uitscheiding van calcium via de nieren. Bij langdurige behandeling moeten daarom de calciumwaarden van plasma en urine regelmatig worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van glucocorticoïden kan de werking van vitamine D verminderen.

De toxiciteit van hartglycosiden kan toenemen gedurende de behandeling met vitamine D als gevolg van een verhoogd calciumgehalte (risico op hartritmestoornissen). Bij deze patiënten moeten regelmatig het ecg en de calciumwaarden van plasma en urine worden gecontroleerd.

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

De cytotoxische middelen actinomycine en imidazolhoudende antischimmelmiddelen interfereren met de vitamine D-activiteit door remming van de omzetting van 25-hydroxyvitamine D in 1,25-dihydroxyvitamine D door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase.

Rifampicine kan de werkzaamheid van cholecalciferol verminderen door inductie van leverenzymen.

Isoniazide kan de werkzaamheid van cholecalciferol verminderen door remming van de metabole activering van cholecalciferol.

Combinatie van D-Cura met metabolieten of analogen van vitamine D moet worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode wordt de formulering met de grote sterkte niet aanbevolen en dient een minder sterke formulering te worden gebruikt.

Zwangerschap

Een tekort aan vitamine D is schadelijk voor moeder en kind. Hoge doses vitamine D hebben in dierproeven teratogene effecten laten zien (zie rubriek 5.3). Overdosering van vitamine D moet worden vermeden tijdens de zwangerschap, omdat langdurige hypercalciëmie tot lichamelijke en mentale retardatie, supralvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind kan leiden.

Bij patiënten met vitamine D-deficiëntie is de aanbevolen dosis afhankelijk van de nationale richtlijnen; de maximale dosis dient echter niet hoger te zijn dan 4.000 IE/dag. Behandeling van zwangere vrouwen met hoog gedoseerde vitamine D wordt niet aanbevolen.

Borstvoeding

Vitamine D₃ en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de toediening van extra vitamine D aan het kind. Behandeling van vrouwen die borstvoeding geven met hoog gedoseerde vitamine D wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Normale endogene vitamine D-spiegels hebben naar verwachting geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van D-Cura op de rijvaardigheid. Een effect op deze vaardigheid is echter onwaarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Cholecalciferol kan de volgende bijwerkingen veroorzaken, met name in geval van overdosering:

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentiegroepen zijn op de volgende afspraak gebaseerd: 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 niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

Immuunsysteemaandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): hypercalciëmie, hypercalciurie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): constipatie, winderigheid, misselijkheid, buikpijn, maagpijn, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, uitslag en galbulten.

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

Ergocalciferol (vitamine D2) en cholecalciferol (vitamine D3) hebben een relatief lage therapeutische index. De drempel voor vitamine D-intoxicatie ligt tussen 40.000 en 100.000 IE per dag gedurende 1 tot 2 maanden bij volwassenen met een normale bijnierschilddrievulking. Zuigelingen en kleine kinderen kunnen gevoelig reageren op veel lagere doses. Daarom wordt bij deze groep gewaarschuwd voor inname van vitamine D zonder medische supervisie.

Overdosering leidt tot verhoogde fosforconcentraties in serum en urine, en ook tot een hypercalciëmischesyndroom en daardoor tot kalkafzetting in de weefsels en vooral in de nieren (nierstenen, nefrocalcinose) en in de vaten.

De symptomen van intoxicatie zijn weinig karakteristiek en manifesteren zich als misselijkheid, braken, aanvankelijk ook diarree, later constipatie, verlies van eetlust, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, aanhoudende slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie en, in de laatste fase, uitdroging. Typische biochemische bevindingen zijn hypercalciëmie, hypercalciurie, alsmede een toename van de serumconcentratie van 25-hydroxycholecalciferol.

Behandeling van overdosering

Symptomen van chronische vitamine D-overdosering kunnen geforceerde diurese nodig maken, alsmede toediening van glucocorticoïden of calcitonine.

Overdosering vereist maatregelen voor de behandeling van de - vaak blijvende en in sommige gevallen levensbedreigende - hypercalciëmie.

De eerste maatregel is om met het vitamine D-preparaat te stoppen; het duurt enkele weken voordat de hypercalciëmie, veroorzaakt door vitamine D-intoxicatie, is genormaliseerd.

Afhankelijk van de mate van de hypercalciëmie, bestaan de maatregelen uit: een dieet dat weinig tot geen calcium bevat, overvloedige vloeistof-inname, toename van de urinaire excretie middels het geneesmiddel furosemide, en toediening van glucocorticoiden en calcitonine.

Indien de nierfunctie toereikend is, kan het calciumgehalte betrouwbaar worden verlaagd door infusie van een isotone natriumchlorideoplossing (3-6 liter per 24 uur) waar furosemide aan is toegevoegd, en in sommige omstandigheden ook door toediening van natriumedetaat (15 mg/kg lichaamsgewicht/uur), in combinatie met continue monitoring van het calciumgehalte en ecg-bewaking. In geval van oligo-anurie is echter hemodialyse met een calciumvrij dialysaat noodzakelijk.

Er bestaat geen speciaal antidotum.

Het is raadzaam om patiënten te wijzen op de symptomen van mogelijke overdosering bij chronische behandeling met hogere doses vitamine D (misselijkheid, braken, aanvankelijk ook diarree, later constipatie, anorexie, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, aanhoudende slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Vitamine D, cholecalciferol ATC-code: A11CC05

Cholecalciferol (vitamine D₃) wordt in de huid gevormd bij blootstelling aan UV-licht en wordt omgezet in zijn biologisch actieve vorm, 1,25-dihydroxycholecalciferol in twee hydroxylatie-stappen, eerst in de lever (positie 25) en vervolgens in het nierweefsel (positie 1). Samen met het parathormoon en calcitonine heeft 1,25-dihydroxycholecalciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. Bij vitamine D-deficiëntie verkalkt het skelet niet (resultierend in rachitis) of treedt botontkalking op (resultierend in osteomalacie).

Op basis van de productie, de fysiologische regulatie en het werkingsmechanisme moet vitamine D₃ als een voorloper van een steroïd hormoon worden beschouwd. Naast de fysiologische aanmaak van cholecalciferol in de huid kan extra cholecalciferol worden toegediend via de voeding of in de vorm van een geneesmiddel. Omdat in het laatste geval de productremming van de cutane vitamine D-synthese wordt omzeild, kunnen overdosering en vergiftiging optreden. Ergocalciferol (vitamine D₂) wordt door planten aangemaakt. Mensen activeren het metabolisch op dezelfde wijze als cholecalciferol. Het heeft dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve effecten.

Volwassenen hebben 5 µg per dag nodig, overeenkomend met 200 IE. Gezonde volwassenen kunnen hun behoefte dekken door zelf vitamine D te produceren bij voldoende blootstelling aan de zon. Vitamine D-voorziening via de voeding speelt een ondergeschikte rol, maar kan belangrijk zijn onder kritische omstandigheden (klimaat, levensstijl).

Vis en visleverolie zijn bijzonder rijk aan vitamine D; kleine hoeveelheden zitten in vlees, eigeel, melk, zuivelproducten en avocado.

Gebrekziekten kunnen onder andere optreden bij onvolgroeide premature pasgeborenen, zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen gedurende meer dan zes maanden zonder toevoeging van calcium-bevattende voedingsmiddelen en kinderen die met een strikt vegetarisch dieet worden gevoed. De oorzaken van zelden voorkomende vitamine D-deficiëntie bij volwassenen kunnen zijn: onvoldoende inname via de voeding, onvoldoende blootstelling aan UV-licht, malabsorptie en slechte vertering, levercirrose en nierinsufficiëntie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vitamine D wordt bijna volledig uit het voedsel geabsorbeerd, samen met voedingslipiden. Hogere doses worden opgenomen in een verhouding van ca. 2:3. De huid synthetiseert bij blootstelling aan UV-licht vitamine D uit 7-dehydrocholesterol. Vitamine D wordt via een specifiek transporteiwit naar de lever getransporteerd. In de lever wordt het door een microsomaal hydroxylase gemetaboliseerd tot 25-hydroxycholecalciferol. Vitamine D en zijn metabolieten worden uitgescheiden met de gal en de ontlasting.

Vitamine D wordt opgeslagen in het vetweefsel en heeft derhalve een lange biologische halfwaardetijd. Na hoge doses vitamine D kan de concentratie van 25-hydroxyvitamine D in het serum een aantal maanden verhoogd zijn. Hypercalciëmie als gevolg van overdosering kan een aantal weken aanhouden (zie rubriek 4.9 'Overdosering').

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cholecalciferol is in hoge doses (4-15 keer de dosis bij mensen) teratogeen gebleken voor dieren. Nakomelingen van zwangere konijnen die met hoge doses vitamine D werden behandeld hadden afwijkingen die anatomisch overeenkwamen met die van supravulvulaire aortastenose en bij nakomelingen die deze afwijkingen niet hadden werd vaattoxiciteit gezien die gelijk was aan die bij volwassen na acute vitamine D-vergiftiging.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- all-rac- α -Tocoferylacetaat
- Geraffineerde olijfolie
- Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen die 1, 2, 3, 4 en 48 (4x12) (ziekenhuisgebruik) harde capsules bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Brussel
BELGIË
Tel. +32 2 4114828
Fax +32 2 4112828
E-mail: mailcontact@smb.be

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

RVG 112986

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 4 november 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van CBG-MEB