

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfacalcidol Theramex 0,25 microgram, capsules.
Alfacalcidol Theramex 1 microgram, capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alfacalcidol Theramex 0,25 microgram bevat 0,25 microgram alfacalcidol per capsule.
Alfacalcidol Theramex 1 microgram bevat 1 microgram alfacalcidol per capsule.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

Hulpstoffen met bekend effect:
Arachideolie (pindaolie)
Sorbitol (E420)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

Alfacalcidol Theramex 0,25 microgram: ovale, roodbruine, zachte capsulehuls, aan een zijde bedrukt met "0,25". De capsule bevat een gele olieachtige vloeistof.
Alfacalcidol Theramex 1 microgram: ovale, wit/ivoorkleurige, zachte capsulehuls, aan een zijde bedrukt met "1". De capsule bevat een gele olieachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alfacalcidol Theramex capsules zijn geïndiceerd voor de preventie en behandeling van renale osteodystrofie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie bij patiënten met chronische nierziekte stadium 3 - 5.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alfacalcidol Theramex capsules moeten in hun geheel worden ingenomen en mogen niet worden gebroken. Alfacalcidol Theramex capsules kunnen met voedsel worden ingenomen.
De dosering voor Alfacalcidol Theramex capsules moet voor elke patiënt afzonderlijk met zorg bepaald worden door controle van de serumwaarden van het parathormoon (PTH), calcium, fosfaat, het

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 2

calcium x fosfaat product en alkalische fosfatase. De dosering moet worden aangepast tot het klinisch streefbereik van deze parameters is bereikt, zie recente richtlijnen voor behandeling.

Predialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 3 en stadium 4)

De start van een behandeling met Alfacalcidol Theramex capsules is geïndiceerd als de serumwaarde van 25(OH)-vitamine D < 30 ng/ml (75 nmol/l) is en de plasmawaarde van intact PTH boven de range voor het chronische nierziekte stadium (intact PTH > 70 pg/ml voor niveau 3; intact PTH > 110 pg/ml voor niveau 4) of in overeenstemming met actuele richtlijnen.

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosering is 0,25 microgram per dag en de normale orale onderhoudsdosering is 0.5 microgram.

De maximale aanbevolen dosis is niet meer dan 12 microgram per week.

Ouderen

Voor patiënten van 65 jaar of ouder kan de aanbevolen dosering voor volwassenen gevolgd worden.

Kinderen en adolescenten

In de praktijk is alfacalcidol veelvuldig gebruikt bij predialyse patiënten van de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar met een dosering van 0,2-39 ng/kg/dag (equivalent aan 0,0002-0,039 microgram/kg/dag) met een gemiddelde dosering van 10-12 ng/kg/dag (equivalent aan 0,010- 0,0012 microgram/kg/dag).

De capsules mogen niet worden gebroken. Als een dosering van minder dan 0,25 microgram toegediend zou moeten worden, zijn andere formuleringen van alfacalcidol beschikbaar.

Dialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 5)

Het wordt aanbevolen om te starten met een behandeling met Alfacalcidol Theramex capsules bij hemodialyse of peritoneaal dialyse patiënten wanneer de serumwaarde van het intact parathormoon (PTH) > 300 pg/ml (33.0 pmol/l) is, met als doel de serumwaarde van PTH te verlagen tot binnen de range van 150-300 pg/ml (16.5-33.0 pmol/l) of in overeenstemming met actuele richtlijnen.

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosering 0,50 microgram per dag. De dosering kan met 0,25 of 0,50 microgram worden verhoogd met een interval van tenminste één week, tot de waarden van de gecontroleerde laboratoriumparameters binnen het klinisch streefbereik liggen. De orale onderhoudsdosering is doorgaans 1 microgram per dag.

De maximale aanbevolen dosis is 6 microgram per dialyse en niet meer dan 12 microgram per week.

Ouderen

Voor patiënten van 65 jaar of ouder kan de aanbevolen dosering voor volwassenen gevolgd worden.

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 3

Kinderen en adolescenten

In de praktijk is alfacalcidol oraal toegediend aan kinderen die hemodialyse of Continue Ambulante Peritoneaal Dialyse (CAPD) moesten ondergaan. De doseringen beschreven in de literatuur zijn 10-20 ng/kg/dag (equivalent aan 0,010-0,020 microgram/kg/dag) oraal toegediend aan zuigelingen, kinderen en adolescenten tot en met de leeftijd van 17 jaar.

De capsules mogen niet worden gebroken. Als een dosering van minder dan 0,25 microgram toegediend zou moeten worden, zijn andere formuleringen van alfacalcidol beschikbaar.

Gestoorde leverfunctie

De effectiviteit van alfacalcidol blijft in het algemeen behouden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie kan het effect van alfacalcidol verminderd zijn door verminderde hydroxylering van alfacalcidol tot calcitriol, of door verminderde opname, b.v. door een verslechterde enterohepatische circulatie, waardoor het toedienen van een hogere dosis nodig kan zijn.

Indien een dosis niet werd toegediend, mag de volgende keer geen dubbele dosis worden gegeven. Vervolg het voorgeschreven doseerschema.

4.3 Contra-indicaties

- Hypercalciëmie.
- Bekende overgevoeligheid voor alfacalcidol of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende een behandeling met Alfacalcidol Theramex capsules moeten serumcalcium- en serumfosfaatpiegels, het calcium x fosfaat product, de serum PTH spiegels en alkalische fosfatase regelmatig worden gecontroleerd.

Hypercalciëmie kan optreden bij patiënten die worden behandeld Alfacalcidol Theramex capsules. Daarom moeten patiënten worden ingelicht over de klinische symptomen van hypercalciëmie. Vroegtijdige symptomen van hypercalciëmie zijn: zwakte, moeheid, asthenie, malaise, myalgie, arthralgie, botpijn, anorexia, misselijkheid, braken, diarree, constipatie, droge mond, dysgeusie, metaalsmaak, hoofdpijn, duizeligheid.

In geval van hypercalciëmie of een aanhoudende verhoging van het calcium x fosfaat product die het klinisch streefbereik overschrijdt, moet de behandeling worden gestopt voor ten minste één week tot de klinische normaalwaarden zijn hersteld. De behandeling met Alfacalcidol Theramex capsules kan daarna opnieuw worden opgestart met een gereduceerde dosis (de helft van de vorige dosis).

Aan patiënten met door nierziekte ontstane botafwijkingen kan een behandeling met fosfaatbinders worden gegeven om het serumfosfaat op een acceptabel niveau te handhaven.

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 4

Overmatige suppressie van PTH moet worden vermeden. Bij dialyse patiënten mag de serumwaarde van PTH niet lager zijn dan 2-3 maal boven de normale range.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die behandeld worden met hartglycosiden aangezien hypercalciëmie bij deze patiënten kan leiden tot aritmie.

Voorzichtigheid is nodig bij patiënten met nierstenen, hartritmestoornissen of arteriosclerose daar deze aandoeningen kunnen verergeren in geval van hypercalciëmie.

Voorzichtigheid is nodig bij patiënten met sarcoïdose, tuberculose of andere granulomateuze ziekten omdat deze aandoeningen gepaard kunnen gaan met een verhoogde gevoeligheid voor vitamine D.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die worden behandeld met thiazide diuretica omdat zij een verhoogd risico hebben om hypercalciëmie te ontwikkelen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat arachideolie (pindaolie). Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten die anti-convulsiva (barbituraten of fenytoïne) of andere medicijnen gebruiken (zoals rifampicine) die de leverenzymen stimuleren, kunnen hogere doseringen Alfacalcidol Theramex capsules nodig hebben voor het gewenste effect.

Gelijktijdige toediening van cholestyramine kan de darmabsorptie van Alfacalcidol Theramex capsules verminderen. Om de mogelijkheid van interactie te verminderen dient alfacalcidol ten minste 1 uur voorafgaand aan of 4-6 uur na de inname van cholestyramine te worden ingenomen.

Gelijktijdige toediening van sucralfaat en aluminium-bevattende antacida kan de absorptie van alfacalcidol verminderen.

Gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica, calciumhoudende preparaten of andere vitamine D bevattende preparaten kan het risico op hypercalciëmie verhogen.

Gelijktijdig gebruik van hartglycosiden verhoogt het risico op aritmie. Patiënten die behandeld worden met hartglycosiden en alfacalcidol dienen daarom nauwlettend gevolgd te worden.

Gelijktijdig gebruik van magnesiumhoudende antacida kan het risico op hypermagnesiëmie verhogen.

Glucocorticoiden kunnen de werking van alfacalcidol verminderen.

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 5

In peri- en postmenopauzale vrouwen is de werking van alfacalcidol versterkt bij het gelijktijdige gebruik met oestrogenen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van alfacalcidol tijdens de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens bekend. In studies met dieren is reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Alfacalcidol Theramex capsules dienen slechts tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien de behandeling strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Vermoedelijk wordt alfacalcidol uitgescheiden in de moedermelk. Bij hoge doses kan hypercalciëmie in de zuigeling niet worden uitgesloten. Vanwege het ontbreken van voldoende gegevens, wordt het geven van borstvoeding tijdens een behandeling met alfacalcidol ontraden.

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

Alfacalcidol Theramex capsules hebben geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gerapporteerde bijwerkingen van Alfacalcidol Theramex capsules zijn hypercalciëmie en hypercalciurie en zijn gerelateerd aan vitamine D toxiciteit.

Vroegtijdige symptomen van hypercalciëmie zijn: zwakheid, moeheid, asthenie, malaise, myalgie, arthralgie, botpijn, anorexia, misselijkheid, braken, diarree, constipatie, droge mond, dysgeusie, metaalsmaak, hoofdpijn, duizeligheid.

Ernstigere gevallen van hypercalciëmie kunnen zich manifesteren door: aritmie, verwarde toestand, slaperigheid, obnubilatie, slapeloosheid, rusteloosheid, polydipsie, polyurie, dehydratie.

Langdurige hypercalciëmie kan leiden tot calcificaties van bloedvaten, voornamelijk van slagaders en calcificaties van andere weefsels (hartspier, hartkleppen, hersenen, pancreas, huid, rondom de gewrichten) wat kan resulteren in het verder beschadigen van organen in een verschillende mate van ernstigheid.

Langdurige hypercalciëmie kan leiden tot nefrocalcinose/nefrolithiase en verder tot nierfunctieverlies of verergering van de reeds bestaande nierfunctiestoornis.

De ernst en de prognose van deze bijwerkingen hangt af van de dosering van Alfacalcidol Theramex capsules en van de duur van de blootstelling aan de te hoge calcium waarde.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Alfacalcidol Theramex capsules.

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 6

Bijwerkingen, anders dan hypercalciëmie, die spontaan werden gemeld zijn ook opgenomen, maar hiervan kan geen indicatie van de frequentie worden gegeven.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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).

Voedings - en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hypercalciëmie.

Soms: metastatische verkalkingen, hyperfosfatemie, hoog calcium x fosfaatproduct, anorexia.

Niet bekend: hypermagnesiëmie, verminderde eetlust.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties met symptomen zoals koorts, rillingen, urticaria en tongoedeem.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: hoofdpijn, dysesthesie, dysgeusie.

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: verhoogde bloeddruk.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, braken, buikpijn, constipatie, diarree, dyspepsie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus.

Niet bekend: huiduitslag (erythemateus, maculo-papuleus, pustuleus), exfoliatieve dermatitis.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: hypercalciurie.

Niet bekend: verminderde nierfunctie, nefrocalcinose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: calcinose, asthenie en vermoeidheid.

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 7

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering blijkt uit hypercalciëmie en hypercalciurie zoals omschreven in rubriek 4.8.

De behandeling van hypercalciëmie bestaat uit het stopzetten van de toediening van alfacalcidol en calciumsupplementen en het starten van een dieet met een laag calciumgehalte.

In ernstige gevallen van acute onbedoelde overdosering en aanhoudende hypercalciëmie zullen ondersteunende maatregelen genomen moeten worden. Afhankelijk van de toestand van de patiënt kan het toedienen van glucocorticosteroiden, lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine, peritoneaal dialyse of hemodialyse met calciumvrij dialysaat worden overwogen.

Controle van de serum elektrolyten (hoofdzakelijk calcium), en de nierfunctie en een beoordeling van de electrocardiografische afwijkingen, vooral bij patiënten die behandeld worden met digitalis, zijn noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: vitamine D en analogen.

ATC-code: A11C C03.

Alfacalcidol (1- α -hydroxyvitamine D₃, 1 α (OH)D₃), het actieve bestanddeel van Alfacalcidol Theramex, is een synthetisch vitamine D analoog. Alfacalcidol is een prodrug die pas actief wordt na metabolisatie tot calcitriol (1 α ,25(OH)₂D₃). Deze metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever. Calcitriol is de fysiologisch actieve vorm van het vitamine D hormoon en onder normale omstandigheden wordt calcitriol gevormd in de nieren door een 1 α -hydroxylase gemedieerde enzymatische hydroxylering van calcifediol (25(OH)D₃). Door de aanwezigheid van de 1 α -hydroxyl groep, heeft alfacalcidol alleen een hydroxylering van de 25 positie nodig in de lever om in calcitriol omgezet te worden. Alfacalcidol is daardoor werkzaam onafhankelijk van de nierfunctie. Bij patiënten met een chronische nieraandoening zal de verminderde 1 α -hydroxylering door de nieren de endogene calcitriol productie doen afnemen. Dit leidt tot stoornissen in het bot en mineralenmetabolisme, zoals secundaire hyperparathyreoïdie en renale osteodystrofie. Calcitriol heeft een rechtsreeks effect op de bijnier en voorkomt hyperplasie van de bijnier. Calcitriol versterkt de onderdrukking van de PTH productie door calcium. Calcitriol stimuleert de gastro-intestinale absorptie van calcium om hypocalciëmie te corrigeren. Calcitriol heeft directe invloed op de osteoblasten en kan leiden tot een verbetering van de

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 8

botvorming en botmineralisatie. Het gebruik van alfacalcidol bij predialyse patiënten wordt gekenmerkt door een lager PTH gehalte, een verbetering van de renale osteodystrofie en een toename van de botmineralisatie dichtheid. Bij chronische dialyse patiënten onderdrukt alfacalcidol de secundaire hyperparathyreoïdie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfacalcidol is een pro-drug van 1,25-dihydroxyvitamine D₃.

Biotransformatie

Aangetoond is dat na orale toediening alfacalcidol snel wordt omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D₃. De verdere omzetting van 1,25-dihydroxyvitamine D₃ is niet in detail bekend, maar de stof wordt relatief snel uit de circulatie verwijderd.

Excretie

Excretie van 1,25-dihydroxyvitamine D₃ vindt voornamelijk plaats via de gal, slechts een klein deel wordt via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit bestaat met name uit een versterkt farmacologisch effect en is hoofdzakelijk het gevolg van hypercalciëmie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud: citroenzuur (E330), propylgallaat, d-1 α -tocoferol (E307), alcohol arachideolie.
Capsulewand: gelatine, glycerol 85% (E422), sorbitol (E420), sorbitan anhydride, mannitol (E421), polyolen, rood ijzeroxide (E172) (0,25 microgram), geel ijzeroxide (E172) (1 microgram), titaandioxide (E171) (1 microgram).
Drukinkt op de capsulewand: shellac (E904), zwart ijzeroxide (E172), alcohol of ammonium hydroxide 28%, isopropylalcohol, 1-butanol, propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

**ALFACALCIDOL THERAMEX 0,25 – 1 MICROGRAM
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 13 november 2018
Bladzijde : 9

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alfacalcidol Theramex is verpakt in blisterverpakking (Alu/Alu) à 30 stuks en in eenheidsafleververpakking à 50 stuks en in polypropyleen (PP) pot met LDPE dop à 30 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ierland

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

RVG 10890, capsules 0,25 microgram.
RVG 10891, capsules 1 microgram.

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 4 juni 1985.
Datum van verlenging van de vergunning: 5 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 7 en 9: 6 januari 2019

1118.2v.AV