

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfacalcidol 0,25 microgram Focus, zachte capsules

Alfacalcidol 0,5 microgram Focus, zachte capsules

Alfacalcidol 1 microgram Focus, zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alfacalcidol 0,25 microgram Focus, zachte capsules: Elke zachte capsules bevat 0,25 microgram alfacalcidol

Alfacalcidol 0,5 microgram Focus, zachte capsules: Elke zachte capsules bevat 0,5 microgram alfacalcidol

Alfacalcidol 1 microgram Focus, zachte capsules: Elke zachte capsules bevat 1 microgram alfacalcidol

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat 98,7 mg arachideolie (pindaolie), 1,0 mg watervrij ethanol en 10 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules

Alfacalcidol 0,25 microgram Focus: Roodbruin gekleurde, ovaalvormige zachte gelatine capsules met daarin een lichtgele, heldere, olieachtige vloeistof. De grootte is ongeveer 10,4 mm x 5,6 mm

Alfacalcidol 0,5 microgram Focus: Lichtroze gekleurde, ovaalvormige zachte gelatine capsules met daarin een lichtgele, heldere, olieachtige vloeistof. De grootte is ongeveer 10,4 mm x 5,6 mm

Alfacalcidol 1 microgram Focus: Lichtgeel gekleurde, ovaalvormige zachte gelatine capsules met daarin een lichtgele, heldere, olieachtige vloeistof. De grootte is ongeveer 10,4 mm x 5,6 mm

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Alfacalcidol Focus is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 4 jaar, adolescenten en volwassenen.

Alfacalcidol Focus is geïndiceerd voor aandoeningen waarbij sprake is van een verstoring van het calciummetabolisme ten gevolge van verminderde 1-alfa-hydroxylering, zoals bij een nierfunctiestoornis. De belangrijkste indicaties zijn:

- a) Renale osteodystrofie
- b) Hyperparathyreoïdie (met botziekte)
- c) Hypoparathyreoïdie

- d) Pseudodeficiëntie (D-afhankelijke) rachitis en osteomalacie
- e) Hypofosfatemische vitamine D-resistente rachitis en osteomalacie

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### **Initiële dosering voor alle indicaties:**

Volwassenen:	0,25-0,50 microgram/dag
Dosering bij ouderen:	0,25-0,50 microgram/dag
Kinderen ouder dan 4 jaar:	0,25-0,50 microgram/dag

De dosering van Alfacalcidol Focus moet daarna worden aangepast op grond van de biochemische respons, om hypercalciëmie te voorkomen. Aanwijzingen voor respons zijn onder andere de plasmaconcentraties van calcium (idealiter gecorrigeerd voor eiwitbinding), alkalische fosfatase, fosfaat en fosfaat x calciumproducten, parathyroïd hormoon, evenals radiografische en histologische onderzoeken.

De plasmaconcentraties moeten aanvankelijk wekelijks worden gecontroleerd. De dagelijkse dosering van Alfacalcidol Focus mag in stappen van 0,25 - 0,5 microgram worden verhoogd. Wanneer de dosering is vastgesteld, dienen om de 2 tot 4 weken de plasmaconcentraties van calcium, fosfor en creatinine gecontroleerd te worden.

Wanneer er biochemisch of radiografisch bewijs is van botgenezing (en bij hypoparathyreoïdpatiënten wanneer een normale plasmaconcentratie van calcium is bereikt), wordt de dosering doorgaans verlaagd. Onderhoudsdoseringen variëren doorgaans van 0,25 tot 1 microgram per dag. Als er hypercalciëmie optreedt, dient Alfacalcidol Focus te worden gestaakt totdat de plasmacalciumconcentratie weer normaal is (ongeveer 1 week), waarna het opnieuw wordt gestart met de helft van de vorige dosering.

De startdosering van Alfacalcidol Focus is gelijk bij kinderen ouder dan 4 jaar, volwassenen en ouderen. Er zijn andere toedieningsvormen beschikbaar voor gevallen waarin een dosering van minder dan 0,25 microgram moet worden toegediend.

#### **(a) Renale osteodystrofie:**

Vóór en tijdens de behandeling met Alfacalcidol Focus zachte capsules, dienen fosfaatbinders overwogen te worden ter voorkoming van hyperfosfatemie. Het is vooral bij patiënten met chronisch nierfalen van belang om de plasmacalciumconcentratie frequent te controleren, omdat langdurige hypercalciëmie de achteruitgang van de nierfunctie kan verergeren.

#### **(b) Hyperparathyreoïdie:**

Bij patiënten met primaire of tertiaire hyperparathyreoïdie die op het punt staan een parathyreoïdectomie te ondergaan, verergert een pre-operatieve behandeling met Alfacalcidol Focus gedurende 2-3 weken de pre-operatieve hypercalciëmie niet. Om postoperatieve hypocalciëmie te verminderen dient Alfacalcidol Focus te worden gebruikt totdat het gehalte van alkalische fosfatase in het plasma weer normaal is of totdat er hypercalciëmie optreedt.

#### **(c) Hypoparathyreoïdie:**

Ernstige hypocalciëmie wordt sneller gecorrigeerd met hogere doses van Alfacalcidol Focus (bijvoorbeeld 3-5 microgram) gecombineerd met calciumsupplementen.

#### **(d) Pseudodeficiëntie (D-afhankelijke) rachitis en osteomalacie:**

Voor behandeling wordt 0,5 tot 2,0 microgram geadviseerd. Alfacalcidol Focus moet onderdeel zijn van een behandeling met vitamine D, 25(OH) vitamine D en 1-alfa-(OH) vitamine D

#### **e) Hypofosfatemische vitamine D-resistente rachitis en osteomalacie:**

Grote doses van de moederstof vitamine D en fosfaatsupplementen geven niet het optimale resultaat. Behandeling met Alfacalcidol Focus (1 tot 3 microgram/dag) verlicht myopathie snel, indien aanwezig, en versterkt de calcium- en fosfaatretentie. Voor sommige patiënten kunnen ook fosfaatsupplementen nodig zijn.

#### Wijze van toediening

Oraal.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Hypercalciëmie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

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

Tijdens de behandeling met Alfacalcidol Focus dienen de concentraties serumcalcium en serumfosfaat, en de concentraties calcium x fosfaat-product en parathormoon (PTH) regelmatig te worden gecontroleerd, met name bij kinderen, patiënten met een nierstoornis en patiënten die hoge doses krijgen.

Alfacalcidol Focus moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij:

- patiënten die worden behandeld met hartglycosiden of digitalis, aangezien hypercalciëmie kan leiden tot aritmie bij dergelijke patiënten
- patiënten met nefrolithiase

Hypercalciëmie kan optreden bij patiënten die behandeld worden met Alfacalcidol Focus. De vroege symptomen zijn:

- polyurie
- polydipsie
- zwakheid, hoofdpijn, misselijkheid, constipatie
- droge mond
- spier- en botpijn
- metaalsmaak
- 

In geval van hypercalciëmie moet de behandeling met alfacalcidol worden gestopt totdat de concentraties calcium in het serum weer normaal zijn, doorgaans ongeveer binnen een week. Alfacalcidol kan dan worden herstart met de helft van de laatst gebruikte dosering.

Hypercalciëmie in combinatie met hyperfosfatemie verhoogt het risico op metastatische calcificaties. Bij ziekten waarbij hyperfosfatemie kan optreden, bijvoorbeeld verminderde nierfunctie, moeten fosfaatbinders worden gebruikt.

Patiënten met relatief hoge initiële plasmacalciumconcentraties kunnen autonome hyperparathyreoïdie hebben, die vaak niet reageert op Alfacalcidol Focus zachte capsules. Andere therapeutische maatregelen kunnen aangewezen zijn.

Alfacalcidol Focus bevat Arachideolie

Dit middel bevat arachideolie (pindaolie). Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit middel niet gebruiken.

Alfacalcidol Focus bevat Alcohol

Dit middel bevat 1,0 mg alcohol (ethanol) per capsule. De hoeveelheid per capsule in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Alfacalcidol Focus bevat Sorbitol

Dit middel bevat 10,0 mg sorbitol per capsule. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructoseintolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Hypercalciëmie kan hartritmestoornissen veroorzaken bij patiënten die digitalispreparaten gebruiken.

Patiënten die barbituraten of anticonvulsiva gebruiken, kunnen hogere doseringen van Alfacalcidol Focus nodig hebben voor het gewenste resultaat, als gevolg van de inductie van hepatische detoxificatie-enzymen.

Gelijktijdige toediening van colestyramine kan de intestinale absorptie van alfacalcidol beïnvloeden.

Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten die worden behandeld met thiazidediuretica, aangezien zij een verhoogd risico lopen op het krijgen van hypercalciëmie.

Antacida en laxeremiddelen op magnesiumbasis mogen niet worden gebruikt tijdens de behandeling met alfacalcidol, vanwege een verhoogd risico op hypermagnesiëmie. Vitamine D of de analogen hiervan en calcium of calciumbevattende preparaten mogen niet tegelijk met alfacalcidol worden gegeven.

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

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van alfacalcidol door zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). De potentiële risico's voor de mens zijn onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen, aangezien hypercalciëmie tijdens de zwangerschap kan leiden tot aangeboren afwijkingen bij het kind.

Alfacalcidol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

##### Borstvoeding

Alfacalcidol wordt vermoedelijk uitgescheiden in de moedermelk. Bij hoge doses kan hypercalciëmie bij het kind niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens wordt afgeraden om tijdens behandeling met alfacalcidol borstvoeding te geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar voor gebruik van alfacalcidol.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een samengevoegde analyse van gegevens uit klinische onderzoeken en spontane meldingen.

De bijwerkingen die het meest frequent werden gemeld zijn diverse huidreacties zoals pruritus en huiduitslag, hypercalciëmie, gastro-intestinale pijn/ongemak en hyperfosfatemie.

Nierfalen is post-marketing gemeld.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse en de individuele bijwerkingen zijn gerangschikt in volgorde van frequentie. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen genoemd in de volgorde van afnemende ernst.

Zeer vaak	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100, <1/10
Soms	≥ 1/1.000, < 1/100
Zelden	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Zeer zelden	< 1/10.000

<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
<i>Vaak:</i>	<i>Hypercalciëmie Hyperfosfatemie</i>
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	
<i>Soms:</i>	<i>Verwarde toestand</i>
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
<i>Soms:</i>	<i>Hoofdpijn</i>
<i>Zelden:</i>	<i>Duizeligheid</i>
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
<i>Vaak:</i>	<i>Abdominale pijn en abdominaal ongemak</i>
<i>Soms:</i>	<i>Diarree Braken Constipatie Misselijkheid</i>
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	
<i>Vaak:</i>	<i>Huiduitslag* Pruritus *Diverse soorten huiduitslag, zoals erythemateus, maculopapuleus en pustuleus, zijn gemeld.</i>
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
<i>Soms:</i>	<i>Myalgie</i>
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>	
<i>Vaak:</i>	<i>Hypercalciurie</i>
<i>Soms:</i>	<i>Nierfunctiestoornis (inclusief acuut nierfalen) Nefrolithiase/Nefrocalcinose</i>
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
<i>Soms:</i>	<i>Vermoeidheid/asthenie/malaise Calcinose</i>

Pediatrische patiënten

Het waargenomen veiligheidsprofiel is voor kinderen en volwassenen gelijk.

#### 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**

Hypercalciëmie wordt behandeld door de toediening van Alfacalcidol Focus te onderbreken.

In ernstige gevallen van hypercalciëmie moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Houd de patiënt goed gehydrateerd door middel van een intraveneus infuus van fysiologische zoutoplossing (geforceerde diurese), controleer elektrolyten, calcium en nierfunctie; beoordeel electrocardiografische afwijkingen, met name bij patiënten die digitalis gebruiken. Meer specifiek dient behandeling met glucocorticosteroiden, lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en uiteindelijk hemodialyse met lage calciuminhoud overwogen te worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vitamines; Vitamine D en analogen. ATC-code: A11CC03

#### Werkingsmechanisme

Alfacalcidol ondergaat een snelle hepatische omzetting naar 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, de metaboliet van vitamine D<sub>3</sub> die het calcium- en fosfaatmetabolisme regelt. Vanwege deze snelle conversie zijn de therapeutische voordelen van alfa-D<sub>3</sub> (alfacalcidol) vrijwel hetzelfde als die van 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>. De belangrijkste effecten zijn: het gehalte circulerend 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> verhogen en daarmee de darmabsorptie van calcium en fosfaat versterken, de mineralisatie van het bot bevorderen, de plasmaconcentraties van parathyroïdhormoon verlagen en de botresorptie verminderen, met verlichting van bot- en spierpijn.

Verminderde 1-alfa-hydroxylering door de nieren doet de endogene 1,25-dihydroxyvitamine D-productie afnemen. Dit draagt bij aan de verstoring in het mineralenmetabolisme die bij diverse aandoeningen optreedt, zoals bij renale osteodystrofie, hypoparathyreoïdie en vitamine D-afhankelijke rachitis. Deze stoornissen, waarvan de correctie hoge doses van de moederstof vitamine D vereist, zullen reageren op kleine doses van Alfacalcidol Focus.

#### Farmacodynamische effecten

De vertraging in respons en de hoge dosering die nodig is voor de behandeling van deze stoornissen met de moederstof vitamine D, maken het lastig om de dosering aan te passen. Dit kan leiden tot onvoorspelbare hypercalciëmie, waarvan de omkering weken of maanden kan duren. Het grote voordeel van Alfacalcidol Focus is de snellere aanvang van de respons, waardoor een meer nauwkeurige titratie van de dosering mogelijk is. Mocht er onverhoeds hypercalciëmie optreden, dan kan dit binnen enkele dagen na stopzetting van de behandeling worden teruggedraaid.

Bij patiënten met nierfalen verhoogde 1-5 microgram/dag van 1-alfa-hydroxyvitamine D (1-alfa-OHD3) de darmabsorptie van calcium en fosfor op dosisgerelateerde wijze. Dit effect werd binnen 3 dagen na de start van het geneesmiddel waargenomen en het effect werd binnen 3 dagen na stopzetting teruggedraaid.

Patiënten met chronisch nierfalen vertoonden toegenomen concentraties serumcalcium binnen 5 dagen na ontvangst van 1-alfa-OHD3 in een dosering van 0,5- 1 microgram/dag. Terwijl de serumcalciumconcentratie steeg, daalden de PTH-concentraties en alkalische fosfatase naar normaal.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Alfacalcidol wordt passief geabsorbeerd en dit gebeurt bijna volledig in de dunne darm. 1-alfa-OHD3 produceerde ook toenames in anorganisch fosfor in het plasma als gevolg van toegenomen darmabsorptie en renaal-tubulaire reabsorptie. Dit laatste effect is een gevolg van PTH-suppressie door 1-alfa-OHD3. Het effect van het geneesmiddel op calcium was ongeveer het dubbele van het effect van dit middel op fosforabsorptie.

### Biotransformatie

Alfacalcidol wordt in de lever snel omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D. Dit is de metaboliet van vitamine D die het calcium- en fosfaatmetabolisme regelt. Omdat deze omzetting snel gebeurt, zijn de klinische effecten van Alfacalcidol Focus en 1,25-dihydroxyvitamine D zeer vergelijkbaar.

### Eliminatie

De halfwaardetijd van alfacalcidol is ongeveer 4 uur. Het farmacologische effect is 3-5 dagen.

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

### *Chronische toxiciteit:*

De niet-klinische toxiciteit van alfacalcidol wordt toegeschreven aan het bekende vitamine D-effect van calcitriol op de calciumhomeostase, die wordt gekenmerkt door hypercalciëmie, hypercalciurie en uiteindelijk verkalking van de zachte weefsels.

### *Genotoxiciteit:*

Alfacalcidol is niet genotoxisch.

### *Reproductietoxiciteit:*

In ratten en konijnen werden geen specifieke effecten van alfacalcidol waargenomen op de vruchtbaarheid of op het gedrag van de nakomelingen. Wat embryo-foetale ontwikkeling betreft: foetale toxiciteit (post-implantatie verlies, minder nakomelingen per worp, lager geboortegewicht) werd waargenomen bij doseringen die hoog genoeg waren om toxiciteit bij de moederdieren te veroorzaken. Het is bekend dat hoge doses vitamine D teratogene effecten geven in proefdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

De capsulevulling bevat:  
Citroenzuur, watervrij (E330)  
All-rac-alfa-tocoferol (E307)  
Propylgallaat (E310)  
Ethanol, watervrij  
Arachideolie, geraffineerd

De capsulewand bevat:

Gelatine

(E441)

Glycerol (E422)

Sorbitol vloeibaar gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)

Gezuiverd water

Middellangeketentriglyceride

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172) - alleen in 0,25 microgram en 0,5 microgram capsules

IJzeroxide zwart (E172) - alleen in 0,25 microgram capsules

IJzeroxide geel (E172) - alleen in 1 microgram capsules

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

Verpakking met 30 capsules: 3 jaar.

Verpakking met 50, 90 en 100 capsules: 2 jaar.

Alfacalcidol 0,25 microgram, 0,5 microgram en 1 microgram Focus zachte capsules moeten binnen 90 dagen na opening van de fles worden gebruikt.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

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

De uiteindelijke producten zijn Alfacalcidol 0,25 microgram, 0,5 microgram en 1 microgram Focus zachte capsules, die in de handel worden gebracht in:

Witte ondoorzichtige HDPE-pot, met witte ondoorzichtige HDPE-schroefdop en inductieverzegeling: 30 en 50 capsules

Witte ondoorzichtige HDPE-pot, met witte ondoorzichtige PP-schroefdop en inductieverzegeling: 90 en 100 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Westzijde 416

1506 GM Zaandam

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

RVG 122549 - Alfacalcidol 0,25 microgram Focus, zachte capsules

RVG 122550 - Alfacalcidol 0,5 microgram Focus, zachte capsules

RVG 122551 - Alfacalcidol 1 microgram Focus, zachte capsules



**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE GUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2018

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 15 april 2021