

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hidroferol 266 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 266 microgram calcifediol monohydrate, wat overeenkomt met 255 microgram calcifediol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke zachte capsule bevat 5 mg ethanol, 22 mg sorbitol (E420) en 1 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Oranje, ovale zachte gelatine-capsule van 15 mm bij 9 mm die een heldere, laagviskeuze vloeistof zonder deeltjes bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vitamine D-deficiëntie (i.e. 25(OH)D spiegels < 25 nmol/L) bij volwassenen.

Voor de preventie van vitamine D-deficiëntie bij volwassenen met bekende risico's zoals malabsorptiesyndroom, mineraal- en botaandoening bij chronische nieraandoening (CKD-MBD) of andere bekende risico's.

Als adjuvans voor de specifieke behandeling van osteoporose bij volwassen patiënten met vitamine D-deficiëntie of met een risico op vitamine D-deficiëntie:

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De dosis, frequentie en duur van de behandeling worden bepaald door de voorschrijver waarbij rekening houdend met de plasmawaarden van 25-OH-cholecalciferol, type en aandoening van de patiënt en andere comorbiditeiten, zoals obesitas, malabsorptiesyndroom, behandeling met corticosteroiden. Dit geneesmiddel wordt aanbevolen indien er meer tijd tussen de doseringen nodig is.

Behandeling van een tekort aan vitamine D en preventie van een tekort aan vitamine D bij patiënten met vastgestelde risico's: één capsule (266 microgram calcifediolmonohydraat) per maand.

Als adjuvans voor de specifieke behandeling van osteoporose: één capsule (266 microgram calcifediolmonohydraat) per maand. Hogere doseringen kunnen noodzakelijk zijn bij sommige patiënten nadat de omvang van het tekort is vastgesteld. In deze gevallen dient de maximale dosering niet hoger te zijn dan één capsule per week. Zodra de plasmaspiegels van 25(OH)D zijn gestabiliseerd binnen het gewenste bereik dient de behandeling te worden gestaakt of de doseerfrequentie te worden verlaagd

Dit geneesmiddel dient niet dagelijks te worden toegediend.

Serumwaarden van 25-OH-cholecalciferol dienen te worden gemonitord na start van de behandeling, meestal na 3 tot 4 maanden.

De sterkte van dit geneesmiddel wordt soms uitgedrukt in internationale eenheden. Deze eenheden zijn niet uitwisselbaar met de eenheden die gebruikt worden om de sterkte van cholecalciferol (vitamine D) preparaten aan te geven (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een chronische nierziekte moet gepaard gaan met periodieke controle van serumcalcium en -fosfor en preventie van hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering nodig

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Orale toediening

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypercalciëmie (serumcalcium > 2.6 mmol/L) of hypercalciurie
- Calciumlithiase
- Hypervitaminose D

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypercalciëmie en hyperfosfatemie:

Om een adequate klinische respons te verkrijgen voor orale toediening van calcifediol monohydraat, is echter ook een geschikte calciuminname met voeding vereist. Om bijgevolg de therapeutische effecten onder controle te krijgen, moeten behalve 25(OH)D ook de volgende parameters worden gecontroleerd: calcium, fosfor en alkalische fosfatase in serum alsook calcium en fosfor in urine in 24

uur. Een daling van serumwaarden van alkalische fosfatase is doorgaans een voorbode voor het ontwikkelen van hypercalciëmie. Wanneer de parameters gestabiliseerd zijn en de patiënt een onderhoudsbehandeling volgt, moeten de hierboven vermelde bepalingen regelmatig worden uitgevoerd, met name voor serumwaarden van 25(OH)D en calcium.

Nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij toediening. Gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met chronische nieraandoening dient gepaard te gaan met periodieke controle van calcium en fosfor in serum alsook preventie van hypercalciëmie. Omzetting van calcitriol vindt plaats in de nieren; in geval van ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) kan bijgevolg een significante daling van de farmacologische effecten optreden.

Hartfalen:

Bijzondere voorzichtigheid is geboden. De calciumwaarde in serum van de patiënt moet constant worden gecontroleerd, met name bij patiënten die digitalis gebruiken, omdat hypercalciëmie kan optreden en zich hartritmestoornissen voordoen. Aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen om bepalingen tweemaal per week uit te voeren.

Hypoparathyreoïdie:

1-alfa-hydroxylase wordt geactiveerd door het parathyroïdhormoon. Als gevolg daarvan kan de activiteit van calcifediol afnemen in geval van parathyroïdinsufficiëntie.

Nierstenen:

Calciumspiegels dienen te worden gemonitord, aangezien door vitamine D de absorptie van calcium toeneemt en de situatie kan verergeren. Bij deze patiënten mogen alleen vitamine D-supplementen worden toegediend als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Langdurige immobilisatie:

Bij patiënten met langdurige immobilisatie, kan het noodzakelijk zijn de dosis te verlagen om hypercalciëmie te voorkomen.

Sarcoïdose, tuberculose of andere granulomateuze aandoeningen: bij toediening is voorzichtigheid geboden aangezien deze aandoeningen leiden tot een grotere gevoeligheid voor het effect van vitamine D alsook tot een stijging van het risico op bijwerkingen bij doses die lager zijn dan de aanbevolen dosis. Bij deze patiënten moeten de calciumconcentraties in serum en urine worden gemonitord.

Laboratoriumtests: Interferentie met laboratoriumtests: calcifediol kan interferentie vertonen met de bepaling van cholesterol (Zlatkis-Zak-methode), hetgeen leidt tot valse stijgingen van de cholesterolwaarden in serum.

Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 5mg alcohol (ethanol) per capsule. De hoeveelheid per capsule komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. De geringe hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbaar effect.

Dit geneesmiddel bevat 22 mg sorbitol per capsule. Dit geneesmiddel bevat zonnegeel (E110) hetgeen allergische reacties kan veroorzaken.

Internationale eenheden (I.E.) dient niet gebruikt te worden voor de bepaling van de calcifediol dosering, aangezien dit tot overdosering kan leiden. Het doseeradvies in rubriek 4.2. dient daarom gevolgd te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Fenytoïne, fenobarbital, primidon en andere enzyminductoren: enzyminductoren kunnen plasmaconcentraties van calcifediol verlagen en de effecten ervan remmen door inductie van het levermetabolisme ervan. Doorgaans wordt daarom aanbevolen de plasmawaarden van 25(OH)D te monitoren wanneer calcifediol wordt toegediend met anti-epileptica die CYP3A4-inductoren zijn om supplementatie te overwegen.
- Hartglycosiden: Calcifediol kan hypercalciëmie veroorzaken, hetgeen op zijn beurt de inotrope effecten van digoxine en de toxiciteit ervan kan bevorderen, waardoor hartritmestoornissen ontstaan.
- Geneesmiddelen die ertoe leiden dat er minder calcifediol wordt geabsorbeerd, zoals cholestyramine, colestipol of orlistat, hetgeen kan leiden tot verminderde effecten. Aanbevolen wordt om tussen de doses van deze geneesmiddelen en vitamine D-supplementen minimaal 2 uur te laten zitten.
Paraffine en minerale olie: Vanwege de vetoplosbaarheid van calcifediol kan dit product oplossen in paraffine waardoor de opname in de darmen kan afnemen. Het gebruik van andere type laxantia of gespreid gebruik wordt aanbevolen
- Thiazidediuretica: Gelijktijdige toediening van een thiazidediureticum (hydrochloorthiazide) met vitamine D-supplementen bij patiënten met hypoparathyreoïdie kan leiden tot hypercalciëmie, hetgeen tijdelijk kan zijn of hetgeen onderbreking van de behandeling met het vitamine D-analogon kan vereisen.
- Sommige antibiotica zoals penicilline, neomycine en chlooramfenicol kunnen leiden tot een toename van calciumabsorptie.
- Fosfaatbindende middelen zoals magnesiumzouten: Aangezien vitamine D effect heeft op het fosfaattransport in de darmen, nieren en botten kan hypermagnesiëmie voorkomen. De dosering van middelen die zich aan fosfaat binden, moet worden aangepast in overeenstemming met de fosfaatconcentraties in serum.
- Verapamil: Sommige onderzoeken duiden op een mogelijke remming van de antiangineuze werking vanwege antagonisme van hun werkingen.
- Vitamine D: Gelijktijdige toediening van een vitamine D-analogon dient vermeden te worden omdat aanvullende effecten en hypercalciëmie kunnen voorkomen.
- Calciumsupplementen: Ongecontroleerde inname van bijkomende preparaten die calcium bevatten dient vermeden te worden.
- Corticosteroiden: Deze hebben een tegengestelde werking op de effecten van vitamine D-analogue geneesmiddelen zoals calcifediol.

Interactie met voedsel en drank

Er dient rekening gehouden te worden met voeding waaraan vitamine D is toegevoegd omdat aanvullende effecten kunnen voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken met calcifediol bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Gebruik dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Calcifediol wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen kan niet worden uitgesloten. Inname van hoge doses calcifediol door de moeder kan leiden tot hoge calcitriolwaarden in de moedermelk en kan hypercalciëmie veroorzaken bij zuigelingen.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van calcifediol monohydraat op de vruchtbaarheid.

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

Calcifediol monohydraat-capsules hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties worden als volgt toegewezen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zeldzaam ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

De bijwerkingen van calcifediol monohydraat worden in verband gebracht met verhoogde calciumspiegels bij een overmatige inname van calcifediol monohydraat, d.w.z. bij overdosering of langdurige behandeling. De doses van vitamine D-analogen die vereist zijn voor hypervitaminose variëren aanzienlijk van persoon tot persoon. De bijwerkingen als gevolg van verhoogde calciumspiegels kunnen in het begin of later kan voorkomen (zie rubriek 4.9 Overdosering).

Het immuunsysteem

Onbekende frequentie (kan niet worden berekend op basis van de beschikbare gegevens):

Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspneu, huiduitslag, plaatselijk oedeem / plaatselijke zwelling en erytheem).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Onbekende frequentie (kan niet worden berekend op basis van de beschikbare gegevens):

Hypercalciëmie en hypercalciurie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen:

Het is belangrijk om na toelating van dit geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze manier kan de verhouding tussen de voordelen en de 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:

Toediening van vitamine D bij hogere doses of gedurende lange periodes kan leiden tot hypercalciëmie, hypercalciurie, hyperfosfatemie en nierfalen. Als vroege symptomen van overdosering kunnen zwakte, vermoeidheid, zich suf voelen, hoofdpijn, anorexie, droge mond, metaalsmaak, misselijkheid, braken, buikkrampen, polyurie, polydipsie, nachtelijke mictie, constipatie of diarree, duizeligheid, tinnitus, ataxie, uitslag, hypotonie (met name bij kinderen), spier- of botpijn en prikkelbaarheid voorkomen.

Latere symptomen van hypercalciëmie zijn onder meer de volgende: loopneus, jeuk, verminderd libido, nefrocalcinose, nierfalen, osteoporose bij volwassenen, groeiachterstand bij kinderen, gewichtsverlies, anemie, conjunctivitis met calcificatie, fotofobie, pancreatitis, verhoogd bloed ureum stikstof (BUN), albuminurie, hypercholesterolemie, verhoogde transaminasen (SGOT en SGPT), hyperthermie, gegeneraliseerde vaatverkalking, convulsies, verkalking van weke delen.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten hypertensie of psychotische symptomen ontwikkelen; alkalische fosfatase in serum kan dalen; een verstoorde elektrolytenhuishouding in combinatie met matige acidose kan leiden tot hartritmestoornissen.

In de meest ernstige gevallen, waarbij serumcalcium hoger is dan 3 mmol/L, kunnen syncope, metabole acidose en coma voorkomen/ Hoewel symptomen van overdosering doorgaans omkeerbaar zijn, kan een overdosering leiden tot nier- of hartfalen.

Verhoogde calcium-, fosfaat-, albumine- en ureum-stikstofwaarden in het bloed alsook cholesterol en bloedtransaminasen zijn kenmerkend voor dit type van overdosering.

Behandeling

Behandeling van overdosering van calcifediol monohydraat bestaat uit:

1. Het staken van de behandeling (met calcifediol monohydraat) en met enig ander calciumsupplement dat wordt toegediend.
2. Een calciumarm dieet volgen. Toediening van grote volumes vloeistoffen, zowel oraal als parenteraal, is raadzaam om de uitscheiding van calcium te verhogen. Indien nodig, steroïden toedienen en geïnduceerde geforceerde diurese met lisdiuretica zoals furosemide.
3. Indien de inname in de voorafgaande 2 uur heeft plaatsgevonden, zijn maaglediging en geforceerde emesis raadzaam. Indien vitamine D al door de maag is gepasseerd, kan een laxemiddel (paraffine of mineraalolie) worden toegediend. Indien vitamine D al is geabsorbeerd, kan hemodialyse of peritoneale dialyse met een dialyseoplossing zonder calcium worden uitgevoerd.

Hypercalciëmie die voortvloeit uit langdurige toediening van calcifediol monohydraat duurt tot ongeveer 4 weken na het staken van de behandeling. Teken en symptomen van hypercalciëmie zijn doorgaans omkeerbaar. Verkalking door langdurige hypercalciëmie kan echter leiden tot ernstig nier- of hartfalen en de dood.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine en analogen, ATC-code: A11CC06

Werkingsmechanisme

Vitamine D heeft twee hoofdvormen: D2 (ergocalciferol) en D3 (cholecalciferol). Vitamine D3 wordt gesynthetiseerd in de huid door blootstelling aan zonlicht (ultraviolette straling) en wordt uit voeding verkregen. Vitamine D3 moet een metabool proces van twee stappen ondergaan om actief te zijn: de eerste stap vindt plaats in de microsomale fractie van de lever, waar vitamine D wordt gehydroxyleerd op positie 25 (25-hydroxycholecalciferol of calcifediol); de tweede stap vindt plaats in de nieren, waar 1,25-dihydroxycholecalciferol of calcitriol wordt gevormd door de activiteit van het enzym 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase; omzetting tot 1,25-dihydroxycholecalciferol wordt gereguleerd door zijn eigen concentratie, door het parathyroïdhormoon (PTH) en door de calcium- en fosfaatconcentratie in serum. Er bestaan nog andere metaboliëten waarvan de functie niet bekend is. 1,25-dihydroxycholecalciferol wordt van de nieren naar de beoogde weefsels (darm, bot en mogelijk de nieren en de bijnieren) getransporteerd door binding aan specifieke plasma-eiwitten.

Farmacodynamische effecten

Vitamine D verhoogt de absorptie van calcium en fosfor in de darm, verbetert de normale botvorming en -mineralisatie, en heeft een werking op drie niveaus:

Darm: Vitamine D bevordert de absorptie van calcium en fosfor in de dunne darm. Bot: calcitriol bevordert botvorming door verhoging van de calcium- en fosfaatwaarden en stimuleert de werking van osteoblasten.

Nieren: calcitriol bevordert de tubulaire reabsorptie van calcium.

Bijnieren: vitamine D remt de afscheiding van het parathyroïdhormoon.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van calcifediol monohydraat 266 microgram zachte capsules is geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij postmenopauzale vrouwen met 25(OH)D serumspiegels <50 nmol/L. 303 deelnemers waren gerandomiseerd en 298 voldeden aan de 'intention to treat' populatie. Patiënten werden behandeld met calcifediol monohydraat 266 microgram/maand (N=200) of cholecalciferol (N=98) conform bij een dosis van 625 microgram/maand (25000 IE). In de calcifediolgroep kregen 98 patiënten een behandeling van 4 maanden, de overige patiënten (N=102) en de cholecalciferolgroep kregen een behandeling van 12 maanden.

Na één maand bereikte 13,5% van de patiënten behandeld met calcifediol monohydraat 25(OH)D spiegels hoger dan 30 ng/mL (75nmol/l) en na 4 maanden behandeling. De hoogste 25(OH)D spiegels met calcifediol monohydraat werden bereikt na 4 maanden behandeling, wat duidt op een niet-cumulatief effect.

De onderstaande tabel toont de toename van de 25(OH)D-concentratie ten opzichte van de uitgangswaarde in ng/mL, als gemiddelde waarden (SD).

	Calcifediol 266 µg	Cholecalciferol 625 µg
Basiswaarde	12.8 (3.9)	13.2 (3.7)

<i>Stijgingen vanaf de uitgangswaarde:</i>		
Maand 1	9.7 (6.7)	5.1 (3.5)
Maand 4	14.9 (8.1)	9.9 (5.7)
Maand 12	11.4 (7.4)	9.2 (6.1)

*Resultaten worden weergegeven als gemiddelde (SD)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Calcifediol monohydrate, wordt goed geabsorbeerd in de darm; ongeveer 75-80% wordt via dit proces geabsorbeerd. Na orale inname van calcifediol wordt een maximale serumconcentratie bereikt van 25-OH-cholecalciferol na ongeveer 4 uur.

Biotransformatie

De productie van calcitriol uit calcifediol wordt gekatalyseerd door het enzym 1-alpha-hydroxylase, CYP27B1, dat zich in de nieren en alle vitamine D-responsieve weefsels bevindt. CYP24A1, dat zich in deze weefsels bevindt, kataboliseert zowel calcifediol als calcitriol tot inactieve metabolieten.

Distributie

Calcifediol circuleert in het bloed gebonden aan een specifiek α -globuline (DBP). Wordt langdurig opgeslagen in vetweefsel en spieren. De opslag in adipeus weefsel is minder significant dan die van vitamine D, vanwege de lagere oplosbaarheid in lipiden.

Eliminatie

De halfwaardetijd van calcifediol monohydraat is ongeveer 18 tot 21 dagen en het wordt voornamelijk in de gal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden

Van hoge doses vitamine D (4 tot 15 maal de aanbevolen dosis bij mensen) is bewezen dat ze teratogeen zijn bij dieren, maar er zijn weinig onderzoeken bij mensen bekend. Vitamine D kan leiden tot hypercalciëmie bij zwangere vrouwen, hetgeen kan leiden tot een syndroom van stenose net boven de aortaklep, retinopathie en mentale achterstand bij zuigelingen en pasgeborenen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij ethanol
 Triglyceriden met middellange keten
 Gelatine
 Glycerol

Sorbotil (70%) (E420)
Titaandioxide (E171)
Zonnegeel (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

4 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel is verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVDC-Al die 5 of 10 capsules bevatten. Blisters zijn verpakt in een kartonnen doosje. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Faes Farma S.A.
Kalea Maximo Agirre 14
48940 Leioa, Bizkaia
Spanje

8. VERGUNNINGSNUMMER VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126820

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 november 2020

Datum van laatste verlenging: 10 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1, 2, 3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 6.4, 6.5 : 29 maart 2024

