

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Defediol 266 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 266 microgram calcifediol monohydraat, overeenkomend 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, ovaal zachte gelatine capsule van 15 mm bij 9 mm met een heldere, laagviskeuze vloeistof zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vitamine D-deficiëntie (d.w.z. 25(OH)D-spiegels < 25 nmol/l) bij volwassenen.

Preventie van vitamine D-deficiëntie bij volwassenen met bekende risico's zoals patiënten met een malabsorptiesyndroom, een mineraal- en botstoornis door chronische nierinsufficiëntie of andere geïdentificeerde risico's.

Als adjuvans voor de specifieke behandeling van osteoporose bij volwassen patiënten met vitamine D-deficiëntie of die risico lopen op vitamine D-deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van vitamine D-deficiëntie en preventie van vitamine D-deficiëntie bij patiënten met bekende risico's: één capsule (266 microgram calcifediol monohydraat) eenmaal per maand.

Als adjuvans bij de specifieke behandeling van osteoporose: één capsule (266 microgram calcifediol monohydraat) eenmaal per maand.

Hogere doses kunnen bij sommige patiënten nodig zijn na meting van de ernst van de deficiëntie. In die gevallen mag de maximale toegediende dosis niet hoger zijn dan één capsule per week. Zodra de plasmawaarden van 25(OH)D gestabiliseerd zijn binnen het gewenste bereik, moet de behandeling worden stopgezet of moet de toedieningsfrequentie worden verlaagd.

Defediol mag niet dagelijks worden toegediend.

De dosis, frequentie en duur van de behandeling worden bepaald overeenkomstig de plasmawaarden van 25-OH-cholecalciferol, type en aandoening van de patiënt en andere comorbiditeiten, zoals obesitas, malabsorptiesyndroom, behandeling met corticosteroïden. Defediol wordt aanbevolen als een in de tijd gespreide toediening te verkiezen is.

Na starten van de behandeling moeten de serumconcentraties van 25(OH)D worden gecontroleerd, gewoonlijk na 3-4 maanden.

De sterkte van dit geneesmiddel wordt soms uitgedrukt in internationale eenheden. Die eenheden mogen niet worden gebruikt ter vervanging van de eenheden die worden gebruikt om de sterkte van preparaten met cholecalciferol (vitamine D) uit te drukken (zie rubriek 4.4)

Nierinsufficiëntie

Gebruik van Defediol 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 ouderen is geen aanpassing van de dosering vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Defediol 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 ook een geschikte calciuminname met voeding vereist. Om bijgevolg de therapeutische effecten onder controle te brengen, moeten behalve 25-OH-cholecalciferol 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-calciferol 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 zeer 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 behandeling wordt aanbevolen om bepalingen tweemaal per week uit te voeren.

Hypoparathyreoïdie

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

Nierstenen

Calciëmie dient 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 teneinde hypercalciëmie te voorkomen.

Sarcoïdose, tuberculose of andere granulomateuze aandoeningen

Met voorzichtigheid toedienen, 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 laboratoriumtest: calcifediol kan interfereren met de bepaling van cholesterol (Zlatkis-Zak-methode), wat leidt tot valse verhogingen van het serumcholesterolgehalte.

Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit middel bevat 5 mg alcohol (ethanol) in elke zachte capsule. De hoeveelheid in één capsule van 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.

Dit middel bevat 22 mg sorbitol in elke zachte capsule.

Dit middel bevat zonnegeel (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

Internationale eenheden (IE) mogen niet worden gebruikt voor het bepalen van de dosis van calcifediol aangezien dat zou kunnen leiden tot overdosering. De dosis die wordt aanbevolen in rubriek 4.2 dient te worden nageleefd.

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 minstens 2 uur te laten.
- **Paraffine en mineraalolie:** Vanwege de liposolubiliteit van calcifediol kan het product oplossen in paraffine en kan de absorptie in de darm afnemen. Gebruik van andere types laxermiddelen of op zijn minst spreiding van de doses 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 vitamine D-analogen kan vereisen.

- Sommige antibiotica, zoals **penicilline, neomycine** en **chlooramfenicol**, kunnen leiden tot een toename van calciumabsorptie.
- **Fosfaatbindende middelen, zoals magnesiumzouten**: Aangezien vitamine D een effect heeft op fosfaattransport in de darm, 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-analoon moet worden vermeden, omdat aanvullende effecten en hypercalciëmie kunnen voorkomen.
- **Calciumsupplementen**: Ongecontroleerde inname van bijkomende preparaten die calcium bevatten, moet worden vermeden.
- **Corticosteroiden**: Deze hebben een tegengestelde werking op de effecten van vitamine D-analogen geneesmiddelen, zoals calcifediol.

Interactie met voedsel en drank

Er dient rekening te worden gehouden 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/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Inname van hoge doses calcifediol door de moeder kan leiden tot hoge calcitriolwaarden in de melk 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 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspneu, huiduitslag, plaatselijk oedeem / plaatselijke zwelling en erytheem).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Toediening van vitamine D bij hoge doses of gedurende lange periodes kan leiden tot hypercalciëmie, hypercalciurie, hyperfosfatemie en nierfalen. Als vroege symptomen van overdosering kunnen zwakte, vermoeidheid, suf voelen, hoofdpijn, anorexie, droge mond, metalen smaak, nausea, 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 ergste 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-stikstof-waarden in bloed alsook cholesterol en bloedtransaminasen zijn kenmerkend voor dit type van overdosering.

Behandeling

Behandeling van overdosering van calcifediol monohydraat bestaat uit:

1. 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 laxeermiddel (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 stopzetting van de behandeling. Tekenen en symptomen van hypercalciëmie zijn doorgaans omkeerbaar. Calcificatie door langdurige hypercalciëmie kan echter ernstig nier- of hartfalen en overlijden tot gevolg hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine D 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 de 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 reabsorptie van calcium in de tubuli.

Bijnieren: Vitamine D remt de afscheiding van het parathyroïdhormoon.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van calcifediol monohydraat 266 microgram werden geëvalueerd in gerandomiseerde, dubbelblinde studies bij postmenopauzale vrouwen met serum 25(OH)D-spiegels < 50 nmol/l. Er werden 303 proefpersonen gerandomiseerd en 298 proefpersonen vormden de 'intentie-tot-behandelen'-populatie. De patiënten werden behandeld met calcifediol monohydraat 266 microgram/maand (N= 200) of cholecalciferol (N= 98) in een dosis van 625 microgram/maand (25.000 IE). In de calcifediol groep werden 98 patiënten gedurende 4 maanden behandeld, de overige patiënten (N=102) en de cholecalciferolgroep gedurende 12 maanden.

Na 1 maand bereikte 13,5% van de patiënten die werden behandeld met calcifediol monohydraat een 25(OH)D-spiegel van meer dan 30 ng/ml (75 nmol/l) en na 4 maanden was dit percentage gestegen tot 35%. De hoogste 25(OH)D-spiegels met calcifediol monohydraat werden bereikt na 4 maanden behandeling wat wijst op een niet-accumulatief effect op.

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 basiswaarde:</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 monohydraat wordt goed geabsorbeerd in de darm; ongeveer 75-80% wordt via dit proces geabsorbeerd. Na orale toediening van calcifediol wordt de maximale serumconcentratie van 25-OH-cholecalciferol ongeveer na 4 uur bereikt.

Biotransformatie

De productie van calcitriol uit calcifediol wordt gekatalyseerd door het enzym 1-alpha-hydroxylase, CYP27B1, dat zich bevindt in de nieren en in alle weefsels die gevoelig zijn voor vitamine D. CYP24A1, gelegen in deze weefsels, 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. Opslag in vetweefsel is minder significant dan die van vitamine D, vanwege zijn minder goede oplosbaarheid in lipiden.

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in preklinisch veiligheidsonderzoek werden enkel waargenomen bij een blootstelling die ruim hoger was dan de maximale blootstelling bij de mens. Die effecten zijn dus weinig relevant in de klinische praktijk.

Van hoge doses van 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. 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

Ethanol, watervrij
 Triglyceriden met middellange keten
 Gelatine
 Glycerol
 Sorbitol (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 er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel is verpakt in blisterverpakkingen van PVC / PVDC-Alu die 5 of 10 capsules bevatten. De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos. 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

FAES FARMA, S.A., Máximo Aguirre, 14, 48940 Leioa – Bizkaia, Spanje

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

BE507777

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 03/2017

Datum van verlenging van de vergunning: 06/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2024