

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metaperex 400 IE zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 280 mg RRR- $\alpha$ -tocoferol (overeenkomend met 400 IE vitamine E).

Hulpstof met bekend effect: geraffineerde sojaolie (146 mg per capsule)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Geelbruin gekleurde, heldere, ovale, zachte gelatinecapsules met een heldere, geelbruine, olieachtige vloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Metaperex 400 IE zachte capsules zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met de volgende aandoening:

- Vitamine E-deficiëntie bij patiënten gediagnosticeerd met ataxie met vitamine E-deficiëntie (AVED).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet worden aangepast aan het type aandoening en de klinische toestand van de patiënt.

Eén internationale eenheid (IE) vitamine E komt overeen met de biologische activiteit van 1 mg van alle rac- $\alpha$ -tocoferylacetaat (dl- $\alpha$ -tocoferylacetaat).

Aan volwassenen bij wie AVED is vastgesteld, moeten de volgende doses worden toegediend:

- 800 IE (560 mg) vitamine E per dag (2 capsules) verdeeld in 2 doses.

De diagnose van vitamine E-deficiëntie moet worden gedocumenteerd en gebaseerd zijn op:

- meting van het  $\alpha$ -tocoferolgehalte in plasma (gehalte < 5  $\mu$ g/ml of < 11,6  $\mu$ mol/l wijst op vitamine E-deficiëntie) en/of
- de verhouding tussen het  $\alpha$ -tocoferolgehalte in plasma en het lipidengehalte in plasma (bij volwassenen; < 0,8 mg/g totaal vet).

Het vitamine E-gehalte in plasma dient in het begin maandelijks te worden gecontroleerd, om er zeker van te zijn dat het gehalte weer binnen het normale bereik komt, daarna om de 6 maanden. De dosis dient overeenkomstig te worden aangepast indien nodig.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Vitamine E wordt samen met lipiden geabsorbeerd. Adviseer patiënten daarom vitamine E tijdens of na de maaltijd in te nemen voor een optimale absorptie.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Metaperex 400 IE zachte capsules bevatten sojaolie. Patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Vitamine K-deficiëntie (verhoogd risico op bloedingen)

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Langdurig gebruik van vitamine E (doses >560 mg per dag) is in verband gebracht met een toename van de bloedingsneiging bij patiënten met vitamine K-deficiëntie. Overmatig gebruik van vitamine E kan de functie van vitamine K tegenwerken.

Een eventuele aanpassing van de dosis antistollings- of antibloedplaatjesmiddelen tijdens en na behandeling met vitamine E kan nodig zijn (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vaker antistollingsbepalingen, zoals de internationale genormaliseerde ratio (INR) of de protrombinetijd, worden uitgevoerd om eventuele veranderingen in de hemostase op te sporen.

Vitamine E dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig antistollingsmiddelen of oestrogeen innemen.

In een langetermijnstudie naar voedingssupplementen bleek vitamine E (400 IE per dag) het risico op prostaatkanker bij gezonde mensen aanzienlijk te verhogen.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van vitamine E bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van de beschikbare gegevens moet de dosis vitamine E voor elke patiënt met nierinsufficiëntie worden beoordeeld, afhankelijk van hun klinische omstandigheden.

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

#### Hemostase

Vitamine E kan een antagonistische werking hebben ten opzichte van vitamine K en zo de neiging tot bloeden vergroten.

Hoge doses vitamine E kunnen het risico op bloedingen verhogen bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen innemen, zoals:

- antistollingsmiddelen (bijv. warfarine of fenprocoumon)
- bloedplaatjesaggregatieremmers (bv. acetylsalicylzuur, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamol, eptifibatide, tirofiban of abciximab) of
- trombolytica (bv. recombinant weefselplasminogeenactivator).

Vitamine E mag niet gelijktijdig met Ibrutinib worden toegediend, omdat het de antiplaatjeswerking van Ibrutinib kan versterken.

Tipranavir, dat wordt gebruikt bij de behandeling van een HIV-1-infectie, wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op bloedingen en fatale en niet-fatale intracranieële bloedingen, en deze risico's kunnen worden verhoogd met een hoge dosis vitamine E.

Vitamine E kan het risico op trombose verhogen bij patiënten die oestrogenen gebruiken.

#### Complexvormers

Complexvormers binden zich aan vitamine E en verminderen absorptie. Elk van deze middelen moet meer dan twee uur voor of na vitamine E worden toegediend

Colestyramine en colestipol verminderen de gastro-intestinale absorptie van vitamine E.

Orlistat kan de absorptie van in vet oplosbare vitaminen, waaronder vitamine E, aantasten.

Gelijktijdig gebruik van ijzerbevattende geneesmiddelen vermindert de werking van vitamine E, daarom moet tussen de inname van beide geneesmiddelen een interval van enkele uren worden aangehouden.

#### Metabole interacties

Hoge doses vitamine E, alleen of in combinatie met andere antioxidanten, kunnen de farmacokinetiek van ciclosporine wijzigen en de serumconcentratie verlagen.

Anticonvulsiva (bv. fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine) kunnen als inductoren van P450-enzymen het vitamine E-gehalte in plasma verlagen.

Vitamine E verhoogt de absorptie, het gebruik en de opslag van vitamine A.

Vitamine E kan in aanzienlijke hoeveelheden aanwezig zijn als hulpstof. Zo bevat bijvoorbeeld Selumetinib d-alfa-tocoferyl en mag het niet samen met vitamine E worden ingenomen (een capsule met 10 mg Selumetinib bevat 32 mg vitamine E; een capsule met 25 mg bevat 36 mg vitamine E). Van vitamine E is aangetoond dat het de expressie van het cytochroom P450-enzym CYP3A4 induceert. Dit enzym is verantwoordelijk voor de verminderde fysiologische effecten van vitamine K en voor de verlaging van de ciclosporinespiegel.

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

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van vitamine E bij zwangere vrouwen. Tijdens de zwangerschap mogen vrouwen geen doses vitamine E boven de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid gebruiken. Daarom mag Metaperex niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de effecten van vitamine E bij pasgeborenen en zuigelingen. Vitamine E wordt opgenomen in de moedermelk. Zogende moeders mogen geen doses vitamine E boven de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 28,5 IE (19 mg) gebruiken. Daarom mag Metaperex niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### **Algemeen**

Na lange periodes van hoge doses vitamine E (800 - 1.200 mg per dag) (antibloedplaatjesactiviteit en daarmee samenhangende bloedingen).

#### **Bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt naar gelang hun frequentie:**

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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De veiligheidsinformatie is gebaseerd op gegevens van Eudravigilance voor vitamine E (tocopherol) en klinische proeven. Geen van de beschikbare gegevens maakt het mogelijk de frequentie van bijwerkingen te beoordelen.

Doses hoger dan 1.000 mg per dag kunnen de volgende bijwerkingen veroorzaken:

<b>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ongewone vermoeidheid of zwakte	Niet bekend
Maagdarmselselaandoeningen	Misselijkheid, diarree, winderigheid, buikpijn en pijn in de mond	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn en duizeligheid	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zicht	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie, urticaria, allergisch oedeem, erytheem en blaren	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Niet bekend

#### 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

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

Chronische hypervitaminose E is onbekend. De symptomen en tekenen van een overdosis vitamine E zijn niet specifiek. Voorbijgaande gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid, diarree en winderigheid zijn gemeld bij dagelijkse doses van meer dan 700 mg. Andere symptomen kunnen zijn: vermoeidheid, asthenie, hoofdpijn, wazig zicht en dermatitis. Indien een overdosis wordt vermoed, moet de behandeling met vitamine E worden stopgezet. Zo nodig moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Bij patiënten die actief bloeden of een ernstige bloeding hebben, moet worden overwogen een specifieke behandeling toe te passen, zoals het toedienen van vitamine K.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vitaminen; andere gewone vitaminepreparaten; tocoferol (vitamine-E); ATC-code: A11HA03

#### Werkingsmechanisme

Vitamine E is een essentieel voedingselement en is de enige vetoplosbare, ketenafbrekende antioxidant die de voortplanting van vrije radicalen voorkomt. Niet alle fysiologische effecten van vitamine E zijn bekend. Alfa-tocoferol is het meest actieve isomeer van vitamine E. Vitamine E beschermt meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's) binnen het biologische membraan en in plasmalipoproteïnen. Peroxylradicalen reageren 1.000 keer sneller met vitamine E dan met PUFA's. Vitamine E beschermt de rode bloedcellen tegen hemolyse; stimuleert een cofactor in het steroidenmetabolisme; remt de prostaglandineproductie; en onderdrukt de aggregatie van bloedplaatjes.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

AVED-patiënten hebben een tekort aan vitamine E, wat zich uit in verhoogde prikkelbaarheid, slaapstoornissen, verhoogde gevoeligheid van de rode bloedlichaampjes voor chemische agentia. Dit kan tot hun hemolyse leiden. Bij vitamine E-deficiënties stijgt het cholesterolgehalte in de weefsels, neemt de gevoeligheid van de weefsels voor oxidatieve acties toe, stijgt de gevoeligheid van de bloedplaatjes voor aggregatie en vermindert ook de synthese van prostacycline. Vitamine E-deficiëntie kan optreden bij patiënten met vetopnamestoornissen. Toediening van vitamine E leidt tot aanzienlijke verbetering van de symptomen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Vitamine E wordt uit het maagdarmlumen opgenomen via dezelfde mechanismen als vetoplosbare stoffen, en daarom is de opname ervan optimaal bij aanwezigheid van lipiden. De absorptie van vitamine E uit het darmlumen is afhankelijk van gal- en pancreasafscheidingen, micelvorming, de opname in enterocyten, en de secretie van chylomicronen. Vitamine E wordt voor 20% tot 50% geabsorbeerd door de darmepitheelcellen in de dunne darm, maar de absorptiegraad kan per individu variëren van 20% tot 80%.

#### Distributie

De distributie van vitamine E naar de weefsels gebeurt via het lymfestelsel door middel van een lipoproteïnecomplex. Hoge concentraties vitamine E worden aangetroffen in de bijniere, hypofyse, testes en trombocyten. Chylomicronresten, die pas opgenomen vitamine E bevatten, worden door de lever opgenomen. Vitamine E wordt door de lever afgescheiden in lipoproteïnen met een zeer lage dichtheid. De vitamine E-concentraties in plasma zijn afhankelijk van de afscheiding van vitamine E uit de lever.

#### Biotransformatie

Vitamine E wordt ongewijzigd opgeslagen in weefsels (voornamelijk in de lever en het vetweefsel). Het metabolisme van vitamine E begint met CYP4F2/CYP3A4-afhankelijke  $\omega$ -hydroxylering, gevolgd door  $\beta$ -oxidatie, en vormt het wateroplosbare eindproduct carboxyethylhydroxychromaan.

#### Eliminatie

Alle bekende levermetabolieten van vitamine E kunnen worden geconjugeerd en worden via de urine of de feces uitgescheiden. Ongeveer 80% van de metabolieten van vitamine E worden in de feces uitgescheiden. Overtollige vitamine E wordt omgezet in een lacton, veresterd tot glucuronzuur, en vervolgens uitgescheiden in de urine.

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van beschikbare toxiciteitsonderzoeken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geraffineerde sojaolie.

Bestanddelen van de capsule: gelatine, glycerol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring**

Bewaren beneden 25 °C.

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

De zachte capsules zitten in een PVC/PVDC-blisterverpakking met een PVDC-aluminiumfolie als afdekking.

Verpakkingsgrootte: 60 zachte capsules

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

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**

Kora Corporation Ltd t/a Kora Healthcare

20 Harcourt Street

Dublin 2

D02 H364

Ierland

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

BE661056

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 01/2023