

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hidroferol Wekelijks 100 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 100 microgram calcifediol monohydraat .

Hulpstoffen met bekend effect

Elke zachte capsule bevat 2 mg ethanol, 11 mg sorbitol vloeibaar (niet-kristalliserend) (E420) en 1 mg Allura rood (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Rode, ovale, zachte gelatine capsule met een langsscharnier. Afmetingen: 11 mm bij 7 mm.

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 (zie rubriek 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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.

- Behandeling van een tekort aan vitamine D en preventie van een tekort aan vitamine D bij patiënten met vastgestelde risico's: één capsule per week.
- Als adjuvans voor de specifieke behandeling van osteoporose: één capsule per week.

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 voedingsgewoonten van de patiënt moeten zorgvuldig worden geëvalueerd en er moet rekening worden gehouden met het kunstmatig toegevoegde vitamine D-gehalte van bepaalde soorten voedsel.

In toepasselijke gevallen kunnen nationale doseringsaanbevelingen bij de behandeling van vitamine D-tekort en preventie worden overwogen.

Patiënten met 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).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen

Er zijn geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen geriatrische patiënten en jongere volwassenen.

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

Calcifediol zachte gelatinecapsules kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen, in hun geheel worden doorgeslikt en kunnen worden ingenomen met water, melk of sap.

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 parathyroïdhormoon. Als gevolg daarvan kan de activiteit van calcifediol afnemen in geval van parathyroïdinsufficiëntie.

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 geneesmiddel bevat 2 mg alcohol (ethanol) in elke zachte capsule. De hoeveelheid per dosis 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.

Dit geneesmiddel bevat 11 mg sorbitol vloeibaar (niet-kristalliserend) per capsule.

Dit geneesmiddel kan allergische reacties veroorzaken omdat het allura rood (E129) bevat. Het kan astma veroorzaken, met name bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur.

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

Geneesmiddelen die de 25(OH)D-waarden kunnen verhogen:

- Cytochroom P-450-enzymremmers: Geneesmiddelen die cytochroom P-450 remmen (bijv. atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, voriconazol) kunnen CYP27B1 (ook bekend als 1 α -hydroxylase) remmen. , dat calcifediol tot zijn actieve vorm (1,25-dihydroxyvitamine D3) metaboliseert, en CYP24A1, dat zowel calcifediol als calcitriol metaboliseert tot inactieve metabolieten, waardoor de serumcalcifediolconcentraties veranderen.
- Isoniazide kan de 25(OH)D-spiegels verhogen als gevolg van remming van de metabolische activering ervan.

Geneesmiddelen die de 25(OH)D-waarden kunnen verlagen:

- Fenytoïne, fenobarbital, primidon, carbamazepine, difenylhydantoïne en andere enzyminductoren (zoals glucocorticoïden, antineoplastische geneesmiddelen en antiretrovirale middelen): enzyminductoren kunnen de plasmaconcentraties van calcifediol verlagen en de effecten ervan remmen door het hepatische metabolisme te induceren. Om deze reden wordt het over het algemeen aanbevolen om de plasma-25-OH-D-spiegels te controleren wanneer

calcifediol wordt toegediend met anti-epileptica die CYP3A4-inductoren zijn, om suppletie te overwegen.

- Geneesmiddelen die de absorptie van calcifediol verminderen, zoals colestyramine, colestipol of orlistat, wat kan leiden tot verminderde effecten. Het wordt aanbevolen om de doses van deze geneesmiddelen en calcifediol-monohydraat ten minste 2 uur te spreiden.
- Paraffine en minerale olie: Door de vetoplosbaarheid van calcifediol kan het product oplossen in paraffine en kan de darmabsorptie afnemen. Het gebruik van andere soorten laxeremiddelen of op zijn minst gespreide doses wordt aanbevolen.
- Rifampicine kan de werkzaamheid van calcifediol verminderen als gevolg van de inductie van leverenzymen.

Geneesmiddelen die de calcium-/fosfaatspiegels kunnen veranderen:

- Thiazidediuretica: Gelijktijdige toediening van een thiazidediureticum (hydrochloorthiazide) met calcifediol-monohydraat bij patiënten met hypoparathyreoïdie kan leiden tot hypercalciëmie, wat tijdelijk kan zijn of de onderbreking van de behandeling met calcifediol-monohydraat vereist.
- Sommige antibiotica, zoals penicilline, neomycine en chlooramfenicol, kunnen de calciumabsorptie verhogen.
- Fosfaatbindende middelen zoals magnesiumzouten: Omdat calcifediol-monohydraat effect heeft op het fosfaattransport in de darmen, nieren en botten, kan hypermagnesiëmie optreden. De dosering van middelen die aan fosfaat binden, moet worden aangepast aan de fosfaatconcentraties in het serum.
- Verapamil: Sommige onderzoeken tonen een mogelijke remming van de anti-anginale werking aan, als gevolg van antagonisme van hun werking.
- Vitamine D: Gelijktijdige toediening van een vitamine D-analoog moet worden vermeden omdat additieve effecten en hypercalciëmie kunnen optreden.
- Calciumsupplementen: Ongecontroleerde inname van aanvullende preparaten die calcium bevatten, moet worden vermeden.
- Corticosteroiden: ze gaan de effecten van vitamine D-analogen zoals calcifediol tegen.

Hartglycosiden: Calcifediol kan hypercalciëmie veroorzaken, wat op zijn beurt de inotrope effecten van digoxine en de toxiciteit ervan kan versterken, waardoor hartritmestoornissen kunnen ontstaan.

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

De dosis van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap en borstvoeding. De aanbevolen dagelijkse inname van vitamine D3 (cholecalciferol, de voorloper van calcifediol) tijdens zwangerschap en borstvoeding volgt de nationale richtlijnen en bedraagt ongeveer 600 IE. (overeenkomend met 15 microgram cholecalciferol) en mag niet hoger zijn dan 2000 I.E. (overeenkomend met 50 microgram cholecalciferol).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van calcifediol (syn. calcidiol, de metaboliet van cholecalciferol) bij zwangere vrouwen. Calcifediol-monohydraat mag niet tijdens de

zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met calcifediol vereist en de potentiële voordelen voor de moeder opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen aanwijzingen dat calcifediol-monohydraat bij therapeutische doses teratogeen is bij mensen. Overdosering van calcifediol-monohydraat moet tijdens de zwangerschap worden vermeden, omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot lichamelijke en geestelijke retardatie, supralvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind.

Borstvoeding

Calcifediol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen kan niet worden uitgesloten. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het geven van extra vitamine D aan het kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of calcifediol een effect heeft op de menselijke vruchtbaarheid. Uit onderzoek bij ratten is geen verminderde vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

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 van vitamine D houden verband met verhoogde calciumniveaus wanneer een overmatige inname van vitamine D optreedt, 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 hartritme stoornissen.

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.

Het is aanvaard dat serumwaarden van 25-OH-cholecalciferol van meer dan 375 nmol/l gepaard kunnen gaan met een verhoogde incidentie van bijwerkingen.

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 laxermiddel (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. Teken 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 gehydroxyeerd 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 veiligheid van calcifediol monohydraat 75, 100 en 125 microgram zachte capsules werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel dummy, gecontroleerde, multicenter, dosis-variërende fase II/III-studie bij de algemene bevolking met serum 25(OH)D niveaus <50 nmol/L. Op basis van de uitgangswaarden van 25(OH)D bij bezoek 1 werden de proefpersonen toegewezen aan cohort 1 (25(OH)D: >10 tot <20 ng/ml) of aan cohort 2 (25(OH)D: ≤ 10 ng/ml). Proefpersonen van Cohort 1 werden gerandomiseerd om te worden behandeld met Placebo, calcifediol-monohydraat 75 mcg/week of calcifediol-monohydraat 100 mcg/week. Proefpersonen van Cohort 2 werden gerandomiseerd om te worden behandeld met Placebo, calcifediol-monohydraat 100 mcg/week of calcifediol-monohydraat 125 mcg/week.

674 proefpersonen werden gerandomiseerd en 636 voltooiden de hoofdfase van het onderzoek (4 maanden): 376 proefpersonen in cohort 1 en 260 proefpersonen in cohort 2.

Het percentage responders in cohort 1 (25(OH)D: >10 tot <20 ng/ml) en cohort 2 (25(OH)D: ≤ 10 ng/ml) na 16 weken (primair eindpunt) wordt weergegeven in het volgende tabellen.

Responspercentages bij bezoek 4 (16 weken) – Cohort 1 (N = 388)

25-OH-D level	Placebo (N = 73)	Calcifediol monohydraat 75 mcg (N = 156)	Calcifediol monohydraat 100 mcg (N = 159)
≥ 30 ng/mL, n (%)	8 (11.0%)	116 (74.4%)	143 (89.9%)
≥ 20 ng/mL, n (%)	37 (50.7%)	146 (93.6%)	157 (98.7%)

Responspercentages bij bezoek 4 (16 weken) – Cohort 2 (N = 269)

25-OH-D level	Placebo (N = 55)	Calcifediol monohydraat 100 mcg (N = 104)	Calcifediol monohydraat 125 mcg (N = 110)
≥ 30 ng/mL, n (%)	0 (0.0%)	51 (49.0%)	84 (76.4%)
≥ 20 ng/mL, n (%)	4 (7.3%)	96 (92.3%)	101 (91.8%)

De superioriteit van calcifediolgroepen ten opzichte van placebo werd in beide cohorten aangetoond voor beide drempelwaarden (20 en 30 ng/ml) na 16 weken (primaair eindpunt) ($p < 0,0001$ voor elke hypothese). Bovendien werd in beide cohorten superioriteit aangetoond voor de hogere dosis calcifediol versus de lagere dosis calcifediol voor een 25(OH)D-responsniveau van ≥ 30 ng/ml ($P = 0,0002$ voor cohort 1 en $P < 0,0001$ voor cohort 2).

De hoogste niveaus van 25(OH)D met calcifediolmonohydraat 75, 100 en 125 microgram zachte capsules werden bereikt na 6 maanden behandeling, wat aangeeft dat er geen cumulatief effect is.

De behandeling met de drie geteste doses calcifediolmonohydraat 75 mcg, 100 mcg en 125 mcg was veilig en werd goed verdragen door de proefpersonen tijdens de behandelingsperiode van 52 weken, vergelijkbaar met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Calcifediol monohydrate, 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 na ongeveer 4 uur bereikt.

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.

Metabolisme en 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.

Eliminatie

De halfwaardetijd van Calcifediol monohydrate is ongeveer 12 tot 21 dagen en het wordt voornamelijk in de gal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosis

Effecten in niet-klinische onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering met calcifediol werden alleen waargenomen bij blootstellingen die geacht worden voldoende hoger te zijn dan de maximale menselijke blootstelling, wat erop wijst dat dergelijke toxiciteit alleen waarschijnlijk zal optreden bij chronische overdosering, waarbij hypercalciëmie zou kunnen ontstaan.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniciteits- en genotoxiciteitsstudies uitgevoerd met calcifediol. Er zijn echter geen carcinogene of mutagene effecten gemeld bij gebruik van vitamine D3.

Reproductieve toxiciteit

Onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij konijnen heeft aangetoond dat orale toediening van calcifediol tijdens de organogenese alleen teratogeniciteit induceert bij doses die ruim boven de maximale humane equivalente dosis (MHED) liggen. Bij ratten zijn in embryo-foetale onderzoeken geen effecten waargenomen bij doses die duidelijk hoger waren dan de MHED.

Er is niet aangetoond dat calcifediol effecten heeft op de vruchtbaarheid bij ratten bij doses die geacht worden voldoende hoger te zijn dan de MHED.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij
Triglyceriden met middellange keten
Gelatine
Glycerol
Sorbitol vloeibaar (niet-kristalliserend) (E420)
Titaandioxide (E171)
Allura rood (E129)

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-Al die 4, 12, 16, 24 of 48 capsules bevatten. Blisterverpakkingen 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 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 Kalea 14, 48940 Leioa – Bizkaia, Spanje

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

BE: BE663220

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

12/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2024