

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocaltrol 0,25 microgram zachte capsules
Rocaltrol 0,50 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is calcitriol.
Een capsule Rocaltrol 0,25 mcg bevat 0,25 mcg calcitriol.
Een capsule Rocaltrol 0,50 mcg bevat 0,50 mcg calcitriol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Renale osteodystrofie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij hemodialysepatiënten.
- Postoperatieve hypoparathyroïdie.
- Idiopathische hypoparathyroïdie.
- Pseudo-hypoparathyroïdie.
- Vitamine D-resistente rachitis (osteomalacie) met hypofosfatemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemene aanbevelingen

De optimale dagdosis van Rocaltrol moet zorgvuldig voor elke patiënt worden bepaald in functie van het serumcalciumgehalte. De behandeling moet steeds worden ingesteld met de laagst mogelijke dosis en deze mag niet worden verhoogd zonder nauwkeurige controle van het serumcalciumgehalte (zie follow-up van de patiënt).

Voor een optimale werkzaamheid van Rocaltrol moet men er in het begin van de behandeling voor zorgen dat de patiënt voldoende, maar niet te veel calcium krijgt. Het kan nodig zijn calciumsupplementen voor te schrijven.

Ten gevolge van de verbetering van de absorptie van calcium in het maag-darmkanaal, kan de toevoer van calcium bij bepaalde patiënten onder Rocaltrol worden verminderd. Patiënten met een neiging tot hypercalciëmie hebben slechts weinig calcium of helemaal geen calciumsupplementen nodig.

Follow-up van de patiënt

Tijdens de stabilisatiefase van de behandeling met Rocaltrol moet het serumcalciumgehalte minstens tweemaal per week worden gecontroleerd. Na bepaling van de optimale dosis moet het serumcalciumgehalte maandelijks (of zoals hieronder voor elke indicatie wordt aangegeven) worden gecontroleerd.

Het bloedmonster voor de meting van het serumcalciumgehalte moet zonder knelverband worden afgenomen.

Wanneer het serumcalciumgehalte 1 mg/100 ml (250 µmol/l) meer bedraagt dan de normale waarde (9-11 mg/100 ml of 2.250-2.750 µmol/l) of wanneer het serumcreatininegehalte hoger is dan 120 µmol/l, moet de behandeling met Rocaltrol onmiddellijk worden onderbroken tot het serumcalciumgehalte weer normaal is.

Zolang de hypercalciëmie aanhoudt, moeten het serumcalcium- en het serumfosforgehalte dagelijks worden gecontroleerd. Wanneer de waarden weer normaal zijn geworden, kan opnieuw worden gestart met een dagdosis, die 0,25 mcg lager is dan de vorige dagdosis. De dagelijkse hoeveelheid calcium in de voeding moet worden gecontroleerd en zo nodig worden aangepast.

Speciale richtlijnen voor de bepaling van de dosis (volwassenen)

Renale osteodystrofie (dialysepatiënten).

Aanvangsdosis: 0,25 mcg per dag; in geval van normale calciëmie of lichte hypocalciëmie volstaat een dosis van 0,25 mcg om de twee dagen. Als er na 2 tot 4 weken geen klinische of biologische verbetering is ingetreden, wordt de dosis om de 2 tot 4 weken stapsgewijze verhoogd met 0,25 mcg per dag. Tijdens deze periode moet het serumcalciumgehalte minstens tweemaal per week worden bepaald. De meeste patiënten reageren op een dosis van 0,5 tot 1,0 mcg per dag.

Hypoparathyroïdie en vitamine D-resistente rachitis (osteomalacie) met hypofosfatemie.

Aanbevolen aanvangsdosis: 0,25 mcg per dag 's morgens.

Indien geen klinische of biologische verbetering intreedt, moet de dosis om de 2 tot 4 weken stapsgewijze worden verhoogd met 0,25 mcg per dag. Tijdens deze periode moet het serumcalciumgehalte minstens tweemaal per week worden gemeten.

Bij patiënten met hypoparathyroïdie wordt af en toe een malabsorptiesyndroom vastgesteld en in dit geval kan het nodig blijken hogere doses Rocaltrol toe te dienen.

Indien de arts beslist Rocaltrol voor te schrijven aan een zwangere vrouw met hypoparathyroïdie, kan het misschien noodzakelijk zijn de dosis te verhogen gedurende de tweede helft van de zwangerschap en ze te verlagen gedurende het post-partum en de lactatie.

Bejaarden:

Een aanpassing van de dosis bij bejaarden is niet vereist. De aanbevelingen betreffende de controle van het serumcalcium- en serumcreatininegehalte moeten in acht worden genomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van calcitriol capsules bij kinderen zijn nog niet genoeg vastgesteld om dosisaanbevelingen toe te staan. Er zijn nog te weinig gegevens beschikbaar voor het gebruik van calcitriol capsules bij pediatrische patiënten.

De capsules moeten met wat water worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Elke aandoening die gepaard gaat met hypercalciëmie.
- Overgevoeligheid voor calcitriol of vitamine D of één van de derivaten ervan (of stoffen van dezelfde klasse) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tekenen van vitamine D-intoxicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat een nauwe correlatie tussen de behandeling met calcitriol en de ontwikkeling van hypercalciëmie.

Een plotse toename van de toevoer van calcium ten gevolge van gewijzigde eetgewoonten (bijv. verhoogde consumptie van melkproducten) of ongecontroleerde inname van producten op basis van calcium kunnen hypercalciëmie veroorzaken. Men moet de patiënten en hun naasten met nadruk erop wijzen dat de voorgeschreven voeding strikt in acht moet worden genomen en men moet hen leren de symptomen van een hypercalciëmie te herkennen.

Wanneer het serumcalciumgehalte 1 mg/100 ml (250 µmol/l) meer bedraagt dan de normale waarde (9-11 mg/100 ml of 2.250-2.750 µmol/l) of wanneer het serumcreatininegehalte hoger is dan 120 µmol/l, moet de behandeling met Rocaltrol onmiddellijk worden onderbroken tot het serumcalciumgehalte weer normaal is (zie rubriek 4.2).

Geïmmobiliseerde patiënten, bijv. patiënten die net een heelkundige ingreep hebben ondergaan, lopen een bijzonder hoog risico op hypercalciëmie.

Calcitriol verhoogt de serumspiegel van anorganische fosfaten. Dit effect is wenselijk bij patiënten met hypofosfatemie, maar bij nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden gezien het risico op ectopische calcificaties. In dergelijke gevallen moeten de plasmafosfaatspiegels binnen de normale waarden worden gehouden (2 tot 5 mg/100 ml of 0,65 tot 1,62 mmol/l) door perorale toediening van producten die fosfaten binden, en door een fosfaatarm dieet.

Het serumcalcium-fosfaatproduct (Ca x P) mag niet hoger zijn dan 70 mg²/dl².

Bij patiënten met vitamine D-resistente rachitis (familiale hypofosfatemische rachitis), die met Rocaltrol worden behandeld, moet de behandeling met perorale fosfaatsupplementen worden voortgezet. Er moet steeds worden gedacht aan een eventuele stimulatie van de intestinale fosfaatabsorptie door Rocaltrol, hetgeen de behoefte aan fosfaatsupplementen kan wijzigen.

De serumspiegels van calcium, fosfor, magnesium en alkalische fosfatasen en de 24-uurs excretie van calcium en fosfaat in de urine moeten regelmatig worden gemeten. Tijdens de stabilisatiefase van de behandeling met Rocaltrol moet het serumcalciumgehalte minstens tweemaal per week worden gecontroleerd.

Calcitriol is de meest actieve van de bestaande vitamine D-metabolieten. Tijdens de behandeling met Rocaltrol mogen dan ook geen andere producten op basis van vitamine D worden toegediend, om het optreden van hypervitaminose D te vermijden. Bij overschakeling van ergocalciferol (vitamine D₂) op calcitriol kan het meerdere maanden duren vooraleer de bloedspiegel van ergocalciferol weer tot het aanvangsniveau gedaald is (zie de rubrieken 4.5 en 4.9).

Bij patiënten met een normale nierfunctie, die Rocaltrol nemen, is dehydratie te mijden. Zorgen voor een voldoende vochttoevoer.

Bij patiënten met een normale nierfunctie kan chronische hypercalciëmie gepaard gaan met een stijging van het serumcreatininegehalte.

Rocaltrol capsules bevatten sorbitol (E420). Dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd bij patiënten met fructose-intolerantie (een zeldzame erfelijke aandoening).

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien calcitriol de meest actieve metaboliet van vitamine D is, mogen tijdens de behandeling met Rocaltrol dan ook geen andere producten op basis van vitamine D worden toegediend, om het optreden van hypervitaminose D te vermijden. Bij overschakeling van ergocalciferol (vitamine D₂) op calcitriol kan het meerdere maanden duren vooraleer de bloedspiegel van ergocalciferol weer tot het aanvangsniveau gekomen is (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Farmacologische doseringen van vitamine D en derivaten moeten worden onderbroken tijdens de behandeling met Rocaltrol om mogelijke additieve effecten en hypercalciëmie te vermijden.

De richtlijnen betreffende dieet en meer in het bijzonder betreffende calciumsupplementen moeten strikt in acht worden genomen; een ongecontroleerde inname van calciumhoudende preparaten moet worden vermeden.

Een gelijktijdige behandeling met thiazide diuretica verhoogt het risico op hypercalciëmie. Bij patiënten onder digitalis moet de dosis van calcitriol zorgvuldig worden bepaald, aangezien hypercalciëmie bij deze patiënten ritmestoornissen zou kunnen uitlokken. (Zie rubriek 4.4)

Er bestaat een functioneel antagonisme tussen de vitamine D-analogen en corticoïden: vitamine D-analogen stimuleren de calciumabsorptie, terwijl corticoïden de calciumabsorptie inhiberen.

Om hypermagnesiëmie te voorkomen mogen patiënten onder chronische dialyse tijdens een behandeling met Rocaltrol geen magnesiumhoudende geneesmiddelen (bijv. antacida) nemen.

Rocaltrol heeft ook een effect op het fosfaattransport in de darm, de nieren en het bot; de toediening van fosfaatbindende stoffen moet dus worden aangepast in functie van de serumfosfaatspiegel (normale waarden: 2 tot 5 mg/100 ml, of 0,65 tot 1,62 mmol/l).

Patiënten met vitamine D-resistente rachitis (familiale hypofosfatemie) dienen hun orale fosfaatbehandeling verder te zetten. Er zal evenwel rekening gehouden worden met een eventuele verhoogde fosfaatabsorptie in de darm door het calcitriol aangezien deze werking de behoefte aan fosfaatsupplementen kan wijzigen.

Galzuur bindmiddelen zoals colestyramine en sevelamer, evenals minerale oliën, kunnen de intestinale absorptie van vetoplosbare vitamines verminderen en daardoor de intestinale absorptie van Rocaltrol verstoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er bestaat geen enkele aanwijzing dat vitamine D, zelfs bij zeer hoge doses, teratogeen zou zijn bij de mens. Rocaltrol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met calcitriol noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is waarschijnlijk dat exogeen calcitriol in de moedermelk teruggevonden wordt. Gezien de mogelijkheid van hypercalciëmie bij de moeder en van ongewenste effecten van Rocaltrol bij de zuigeling, mogen moeders die Rocaltrol nemen slechts borstvoeding geven op voorwaarde dat de calciëmie bij moeder en kind gecontroleerd wordt.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen weerspiegelen de gegevens die tijdens studies met Rocaltrol en sinds de introductie van Rocaltrol op de markt werden verzameld.

De meest gemelde bijwerking was hypercalciëmie.

Klinische onderzoeken

In de onderstaande tabel 1 worden de bijwerkingen van geneesmiddelen gemeld, waarbij de informatie is ingedeeld op systeem/orgaanklasse en frequentie als volgt wordt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de verschillende bijwerkingen vermeld in aflopende volgorde van ernst.

Tabel 1. Overzicht van bijwerkingen bij patiënten die Rocaltrol (calcitriol) ontvingen.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid, Urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercalciëmie		Verminderde eetlust	Polydipsie, Dehydratie, Gewichtsverlies
Psychische stoornissen				Apathie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn		Spierzwakte, Sensorische stoornissen
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn, Nausea	Braken	Constipatie, Bovenbuikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag		Erytheem, Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen				Groeivertraging
Nier- en urinewegaandoeningen		Infecties van de urinewegen		Polyurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Calcinose, Koorts, Dorst
Onderzoeken			Verhoogd bloedcreatinine	

Aangezien calcitriol dezelfde werking heeft als vitamine D, zijn de bijwerkingen van calcitriol dezelfde als de effecten van een overdosis van vitamine D, d.w.z. naargelang de ernst en de duur van de hypercalciëmie, een syndroom van hypercalciëmie of een calciumintoxicatie (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Soms werden acute symptomen waargenomen, zoals verminderde eetlust, hoofdpijn, nausea, braken, buikpijn of bovenbuikpijn en constipatie.

Farmacokinetische onderzoeken hebben uitgewezen dat, gezien de korte biologische halfwaardetijd van calcitriol, het serumcalciumgehalte enkele dagen na de stopzetting van de behandeling weer normaal wordt, d.w.z. veel sneller dan bij behandeling met vitamine D3.

De volgende chronische bijwerkingen zijn mogelijk: spierzwakte, gewichtsverlies, sensorische stoornissen, koorts, dorst, polydipsie, polyurie, uitdroging, apathie, groeivertraging en urineweginfecties.

De tekens van acute of chronische intoxicatie zijn vermeld in de rubriek 4.9 "Overdosering".

Het gelijktijdig voorkomen van hypercalciëmie en hyperfosfatemie > 6 mg/100 ml ($> 1,9$ mmol/l) kan leiden tot verkalkingen van de weke weefsels, die radiologisch zichtbaar zijn.

Overgevoelighedsreacties, zoals huiduitslag, erytheem, pruritus en urticaria, kunnen zich voordoen bij gevoelige personen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Enkele gevallen van abnormale stijging van de neutrofielen en lymfopenie werden beschreven.

Laboratoriumafwijkingen

Bij patiënten met een normale nierfunctie kan chronische hypercalciëmie gepaard gaan met een stijging van het creatininegehalte in het bloed.

Enkele gevallen van abnormale stijging van de transaminasen werden beschreven.

Postmarketing

Het aantal bijwerkingen dat tijdens het klinisch gebruik van Rocaltrol voor alle indicaties over een periode van 15 jaar is gerapporteerd is voor alle bijwerkingen zeer laag, inclusief hypercalciëmie dat voorkomt met een frequentie van 0,001 % of minder.

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 (zie hieronder voor details).

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Behandeling van asymptomatische hypercalciëmie:

zie onder "Algemene aanbevelingen" in rubriek 4.2.

Aangezien calcitriol een vitamine D-derivaat is, zijn de symptomen van een overdosis van Rocaltrol dan ook dezelfde als deze van een overdosis van vitamine D.

De inname van hoge doses calcium en fosfaat samen met Rocaltrol kan gelijkaardige symptomen veroorzaken. Het serumcalcium-fosfaatproduct (Ca x P) mag niet hoger zijn dan 70 mg²/dl². Een hoog calciumgehalte in het dialysaat kan bijdragen tot het optreden van hypercalciëmie.

Symptomen van acute vitamine D-intoxicatie:

anorexia, hoofdpijn, braken, constipatie.

Symptomen van chronische intoxicatie:

dystrofie (zwakte, gewichtsverlies), gevoelsstoornissen, eventueel koorts in combinatie met dorst, polyurie, dehydratie, apathie, groeistop en urineweginfecties.

Er ontstaat hypercalciëmie met nephrolithiasis, metastatische verkalking van de niercortex, het myocard, de longen en de pancreas.

In sommige gevallen kan de demineralisatie van het bot (mobilisatie van het botcalcium, die bijdraagt tot de hypercalciëmie) een gelokaliseerde of veralgemeende osteoporose teweegbrengen, die radiologisch zichtbaar is.

Bij accidentele overdosis moeten de volgende maatregelen worden genomen: onmiddellijk maagspoeling of onmiddellijk braken induceren om verdere absorptie te vermijden. Toediening van vloeibare paraffine om de eliminatie van het product met de faeces te bevorderen. Het serumcalciumgehalte moet herhaaldelijk worden gecontroleerd.

Als verhoogde calciumspiegels in het serum aanhouden, kunnen fosfaten en corticosteroïden worden toegediend, en moeten er maatregelen genomen worden voor voldoende urineproductie.

Een hogere mate van hypercalciëmie (>3,2 mmol/l) kan leiden tot nierinsufficiëntie, vooral wanneer fosfaatspiegels in het bloed normaal zijn of verhoogd zijn als gevolg van verstoorde nierfunctie.

In geval van een ernstige hypercalciëmie is hospitalisatie aangewezen voor een energieke behandeling (massale hydratatie, furosemide, calcitonine, corticosteroïden, ...).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine D-derivaat

ATC-code: A11C C04

Calcitriol (1,25-(OH)₂-D₃) is één van de belangrijkste actieve metaboliëten van vitamine D₃ en wordt normaal gevormd in de nieren uitgaande van de precursor 25-hydroxycholecalciferol (25-OH-D₃). De endogene productie van 1,25-(OH)₂-D₃ bedraagt normaal 0,5 tot 1 mcg en iets meer tijdens perioden van verhoogde botsynthese (bijv. groei of zwangerschap). Calcitriol bevordert de absorptie van calcium in de darm en draagt bij tot de regulatie van de botmineralisatie.

De farmacologische activiteit van een éénmalige dosis calcitriol duurt ten minste 4 dagen. Calcitriol biedt het voordeel dat het al zijn eigenschappen behoudt bij patiënten met een verminderde activiteit van het renale 1-alfa-hydroxylase.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie daalt bijgevolg de endogene calcitriolproductie en deze kan zelfs volledig stilvallen. Dit tekort aan calcitriol speelt een essentiële rol in het ontstaan van renale osteodystrofie.

Bij perorale toediening aan patiënten met renale osteodystrofie normaliseert Rocaltrol de verminderde calciumabsorptie in de darm, de hypocalciëmie en het hoge gehalte aan alkalische fosfatase en aan parathormoon in het serum; de bot- en spierpijnen regresseren en Rocaltrol corrigeert ook de histologische afwijkingen die bij osteitis fibrosa en bij andere mineralisatiestoornissen optreden.

Bij patiënten met postoperatieve hypoparathyroïdie, idiopathische hypoparathyroïdie of pseudo-hypoparathyroïdie vermindert Rocaltrol de hypocalciëmie en de klinische symptomen ervan.

Bij patiënten met vitamine D-resistente rachitis en hypofosfatemie met een gedaalde serumspiegel van calcitriol vermindert Rocaltrol het fosforverlies in de tubuli en, in combinatie met fosfaatsupplementen, normaliseert het de botvorming.

De behandeling met Rocaltrol is ook nuttig gebleken bij patiënten met diverse andere vormen van rachitis, bijv. rachitis ten gevolge van hepatitis bij pasgeborenen, atresie van de galwegen, cystinose of een onvoldoende hoeveelheid calcium en vitamine D in de voeding.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na perorale toediening van een éénmalige dosis van 0,25 tot 1,0 mcg Rocaltrol worden de piekplasmaconcentraties na 2 tot 6 uur bereikt.

Distributie

Tijdens hun transport in het bloed zijn calcitriol en de andere vitamine D-metabolieten gebonden aan specifieke plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Calcitriol wordt gehydroxyleerd en geoxideerd in de nier en in de lever voornamelijk door een specifiek cytochroom P450 isoenzym, CYP24A1. Er werden meerdere metabolieten geïdentificeerd, die elk verschillende effecten van vitamine D uitoefenen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van calcitriol in het serum bedraagt 5 tot 8 uur. De eliminatie- en absorptiekinetiek van calcitriol blijft lineair in een zeer breed dosisbereik tot een enkelvoudige orale dosis van 165 mcg. Het farmacologisch effect van een enkelvoudige dosis calcitriol houdt ten minste 4 dagen aan. Calcitriol wordt uitgescheiden in de gal en kan een enterohepatische circulatie ondergaan.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met een nefrotisch syndroom en bij hemodialysepatiënten zijn de serumspiegels van calcitriol verlaagd en duurt het langer om de maximale spiegels te bereiken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In subchronische toxiciteitsstudies bij ratten en honden werd aangetoond dat calcitriol, toegediend gedurende een periode tot 6 maanden in orale doseringen van 20 ng/kg/dag (2 maal de gebruikelijke dosis bij de mens), geen of milde bijwerkingen veroorzaakte. Een dosis van 80 ng/kg/dag (8 maal de gebruikelijke dosis bij de mens), toegediend gedurende een periode tot 6 maanden, veroorzaakte matige bijwerkingen; de waargenomen veranderingen bleken vooral het gevolg te zijn van een langdurige hypercalciëmie.

Reproductiviteitsstudies bij ratten met orale doses tot 300 ng/kg/dag (30 maal de gebruikelijke dosis bij de mens) lieten geen nadelige effecten zien op de reproductiviteit. Bij konijnen werden in twee nesten meerdere foetale afwijkingen waargenomen bij een toxische orale dosis van 300 ng/kg/dag toegediend aan de moeder en in een nest bij een dosering van 80 ng/kg/dag, echter niet bij een dosering van 20 ng/kg/dag (twee maal de gebruikelijke dosis bij de mens). Hoewel het aantal nesten en foetussen met afwijkingen statistisch niet significant verschillend was tussen de behandelde groepen en de controlegroepen, kon de mogelijkheid dat de waargenomen afwijkingen door de toediening van calcitriol werden veroorzaakt niet worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butyl-hydroxyanisool (E320), butyl-hydroxytolueen (E321), middellange keten triglyceriden, gelatine, glycerol (E422), karion 83 (sorbitol (E420), mannitol (E421), gehydrogeneerd en gehydrolyseerd zetmeel), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

De blisters in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rocaltrol 0,25 mcg : ovale, tweekleurige (oranjebruin tot oranje-rood en wit) zachte capsules.

Rocaltrol 0,50 mcg : ovale, oranjebruine tot oranje-rode, zachte capsules.

Dozen met 30 zachte capsules in ondoorzichtige Alu/PVC blisters.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, B-1070 Brussel

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

Rocaltrol 0,25 mcg zachte capsules (blisters): BE240292

Rocaltrol 0,50 mcg zachte capsules (blisters): BE240301

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

16/04/1980 / 20/11/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum : 02/2015