

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfacalcidol Aristo 0,25 mikrog pehmeät kapselit
Alfacalcidol Aristo 0,5 mikrog pehmeät kapselit
Alfacalcidol Aristo 1 mikrog pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alfacalcidol Aristo 0,25 mikrog pehmeät kapselit: Yksi pehmeä kapseli sisältää 0,25 mikrog alfacalcidolia.

Alfacalcidol Aristo 0,5 mikrog pehmeät kapselit: Yksi pehmeä kapseli sisältää 0,5 mikrog alfacalcidolia.

Alfacalcidol Aristo 1 mikrog pehmeät kapselit: Yksi pehmeä kapseli sisältää 1,0 mikrog alfacalcidolia.

Apuaine:

Alfacalcidol Aristo 0,25 mikrog pehmeät kapselit: Yksi pehmeä kapseli sisältää:
98,7 mg maapähkinäöljyä

Alfacalcidol Aristo 0,5 mikrog pehmeät kapselit: Yksi pehmeä kapseli sisältää 98,7 mg maapähkinäöljyä.

Alfacalcidol Aristo 1 mikrog pehmeät kapselit: Yksi pehmeä kapseli sisältää 98,7 mg maapähkinäöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Alfacalcidol Aristo 0,25 mikrog pehmeät kapselit (kapseli): Punertavanruskea, soikea pehmeä liivatekapseli, joka sisältää kirkasta öljyistä nestettä. Koko on noin 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfacalcidol Aristo 0,5 mikrog pehmeät kapselit (kapseli): Vaaleanpunertava, soikea pehmeä liivatekapseli, joka sisältää kirkasta öljyistä nestettä. Koko on noin 10,4 mm x 5,6 mm.

Alfacalcidol Aristo 1 mikrog pehmeät kapselit (kapseli): Vaaleankeltainen, soikea pehmeä liivatekapseli, joka sisältää kirkasta öljyistä nestettä. Koko on noin 10,4 mm x 5,6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alfacalcidol Aristo on tarkoitettu sellaisten tilojen hoitoon, joissa kalsiumaineenvaihdunta on häiriintynyt 1- α -hydroksylaation heikkenemisen vuoksi, kuten esimerkiksi munuaistoiminnan ollessa heikentynyt. Tärkeimmät käyttöaiheet ovat

- a) munuaisperäinen luunkasvuhäiriö (osteodystrofia)
- b) lisäkilpirauhasten liikatoiminta (luustosairauden yhteydessä)
- c) lisäkilpirauhasten vajaatoiminta
- d) ravitsemuksellisista syistä ja imeytymishäiriöstä johtuva riisitauti ja osteomalasia

- e) D-vitamiinin vaikuttamattomuudesta johtuva (D-vitamiiniriippuva) riisitauti ja osteomalasia
- f) hypofosfateeminen D-vitamiiniresistentti riisitauti ja osteomalasia

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja yli 20-kiloiset pediatriset potilaat: 1 mikrog/vrk.

Iäkkäät potilaat: 0,5 mikrog/vrk.

Alle 20-kiloiset pediatriset potilaat: 0,05 mikrog/kg/vrk.

Alfakalsidoliannosta sovitetaan kahdesti viikossa tehtävien plasman kalsium- ja fosforimääritysten perusteella. Alfakalsidolikapseleiden vuorokausiannosta voidaan suurentaa 0,25–0,5 mikrogramman lisäyksiin. Vakaan annostuksen saavuttamisen jälkeen plasman kalsium-, fosfori- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava 2–4 viikon välein.

Useimmilla aikuispotilailla vaste saavutetaan 1–3 mikrogramman vuorokausiannoksella. Annosta yleensä pienennetään, kun saadaan joko biokemiallista tai radiologista näyttöä luun paranemisesta (ja kun plasman kalsiumpitoisuus on normalisoitunut lisäkilpirauhasen vajaatoimintapotilaalla). Ylläpitoannos on yleensä 0,25–2 mikrogrammaa vuorokaudessa.

Jos hyperkalsemia ilmenee, Alfacalcidol Aristo -kapseleiden käyttö on keskeytettävä, kunnes plasman kalsiumpitoisuus on normalisoitunut (noin 1 viikoksi). Tämän jälkeen käyttö voidaan aloittaa uudelleen aiempaan verrattuna puolta pienemmällä annoksella.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit on nieltävä mieluiten veden kera. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Pediatriset potilaat

Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata. Pikkulapsi ei ehkä kykene nielemään kapseleita, ja tällöin on harkittava vaihtoehtoisia lääkemuotoja, esimerkiksi tippoja.

4.3 Vasta-aiheet

Hyperkalsemia.

Yliherkkyys alfakalsidolille, maapähkinäöljylle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Plasman kalsium-, fosfaatti- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava alfakalsidolihoitoa aikana tiheään (ks. kohta 4.1). Lisäkilpirauhashormonin ja alkalisien fosfataasin pitoisuuksia sekä kalsium–fosfaattituloa on seurattava, jos sitä pidetään kliinisesti tarpeellisenä. Alfacalcidol Aristo -kapseleilla hoidetuilla potilailla voi ilmetä hyperkalsemiaa. Siksi potilaalle on kerrottava hyperkalsemiaan liittyvistä kliinisistä oireista. Hyperkalsemian merkkejä ovat

- ruokahaluttomuus
- ummetus tai ripuli
- polyuria
- polydipsia
- hikoilu
- heikotus, päänsärky, pahoinvointi, suun kuivuminen
- lihas- ja luustokipu
- metallinen maku suussa
- uneliaisuus
- kiertohuimaus.

Hyperkalsemia voidaan korjata nopeasti lopettamalla alfa-kalsidolihoito noin yhden viikon ajaksi, kunnes kalsiumpitoisuus on normalisoitunut. Tämän jälkeen alfa-kalsidolihoito voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (aiempaan verrattuna puolta pienemmällä annoksella), ja plasman kalsiumpitoisuuden seuranta jatketaan.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä vaikeaa hyperkalsemiaa. Tällainen tila on mahdollisesti henkeä uhkaava ja vaatii välitöntä aktiivista hoitoa, ks. kohta 4.9.

Pitkittynyt hyperkalsemia voi pahentaa ateroskleroosia, sydänläpän skleroosia ja nefrolitiaasia. Silloin kun alfa-kalsidolia käytetään näitä tauteja sairastaville potilaille, on vältettävä hyperkalsemian pitkittymistä. Sekä ohimenevää että myös pitkittynyttä munuaistoiminnan heikkenemistä on havaittu. Alfa-kalsidolia on käytettävä varoen potilaalle, jolla on keuhkoissa kalkkiutumia, sillä seurauksena voi olla sydänsairaus.

Hyperfosfatemian yhteydessä ilmenevä hyperkalsemia suurentaa metastoittavien kalkkiutumien riskiä. Niiden sairauksien yhteydessä, joissa hyperfosfatemiaa voi ilmetä (esim. munuaistoiminnan heikkeneminen), on käytettävä fosfaatteja sitovia lääkkeitä.

Alfa-kalsidolia on käytettävä varoen potilaalle, jolla on jokin granulomatoottinen sairaus (kuten sarkoidoosi), jossa herkkyys D-vitamiinille on lisääntynyt hydroksylaatioaktiivisuuden lisääntymisen vuoksi.

D-vitamiinin annosta johtuvassa hyperkalsemiassa digitalisglykosidien samanaikainen käyttö suurentaa sydämen rytmihäiriöiden riskiä.

Seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia on seurattava Alfacalcidol Aristo -hoidon aikana säännöllisesti erityisesti lapsilla, munuaisten vajaatoimintapotilailla ja suurilla annoksilla saavilla potilailla.

Tämä lääke ei sovi potilaalle, jolla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiatsididiureetit ja kalsiumia sisältävät valmisteet

Tiatsididiureettien tai kalsiumia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa hyperkalsemian riskiä. Kalsiumpitoisuuksia on tarkkailtava.

D-vitamiinia sisältävät valmisteet / muut D-vitamiinianalogit

D-vitamiinia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö alfa-kalsidolin kanssa voi suurentaa hyperkalsemian riskiä. Useiden D-vitamiinianalogien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Kouristuslääkkeet

Kouristuslääkkeillä (esim. barbituraateilla, fenytoinilla, karbamatsepiinilla tai primidonilla) on entsyymejä indusoivia vaikutuksia, jotka lisäävät alfa-kalsidolin metaboliaa. Kouristuslääkkeitä ottavat potilaat voivat tarvita tavanomaista suuremman Alfacalcidol Aristo -annoksen.

Magnesiumia sisältävät antasidit

Alfacalcidol Aristo saattaa lisätä magnesiumia sisältävien antasidien imeytymistä ja siten suurentaa hypermagnesemian riskiä.

Alumiinia sisältävät valmisteet

Alfacalcidol Aristo voi suurentaa seerumin alumiinipitoisuutta. Alumiinia sisältäviä valmisteita (esim. alumiinihydroksidi, sukralfaatti) käyttäviä potilaita on seurattava alumiinimyrkytykseen liittyvien merkkien varalta.

Sappihappoja sitovat aineet

Sappihappoja sitovien aineiden (kuten kolestyramiinin) samanaikainen anto suun kautta voi heikentää suun kautta otettavien alfa-kalsidolivalmisteiden imeytymistä suolistosta. Alfa-kalsidol Aristo on otettava vähintään 1 tunti ennen sappihappoja sitovaa ainetta tai 4–6 tuntia sen jälkeen mahdollisen yhteisvaikutusriskin minimoimiseksi.

Digitalisvalmisteet

Hyperkalsemia digitalisvalmisteita ottavilla potilailla saattaa jouduttaa sydämen rytmihäiriöiden ilmenemistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittäviä tietoja alfa-kalsidolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Alfa-kalsidolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä, sillä raskaudenaikainen hyperkalsemia voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten naisten hoidossa, jotka voivat tulla raskaaksi.

Imetys

Alfa-kalsidoli erittyy ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko alfa-kalsidolihoido tai pidättäydytäänkö siitä ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jos rintaruokituksen imeväisen äiti käyttää alfa-kalsidolia, imeväistä on seurattava tarkoin hyperkalsemian varalta.

Hedelmällisyys

Alfa-kalsidolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Rotilla tehty prekliininen tutkimus ei osoittanut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alfa-kalsidol Aristo -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kerrottava, että hoidon aikana voi ilmetä heitehuimausta, ja potilasta on kehoitettava olemaan erityisen varovainen autoa ajaessaan ja koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmoin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat erilaiset ihoreaktiot, kuten kutina ja ihottuma, hyperkalsemia, kipu tai epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa ja hyperfosfatemia.

Hyperkalsemian oireita ovat päänsärky, heikkous, hypertensio, uneliaisuus, heitehuimaus, hikoilu, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, polyuria, polydipsia, lihas- ja luustokipu ja metallinen maku suussa.

Pitkittänyt hyperkalsemia voi johtaa nefrokalsinoosiin/nefrolitiaasiin ja munuaistoiminnan heikkenemiseen, katso kohta 4.4. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-luokituksen elinjärjestelmien mukaan, ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
 Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
 Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Yleinen:	Hyperkalsemia Hyperfosfatemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Sekavuustila
Hermosto	
Melko harvinainen:	Päänsärky
Harvinainen:	Heitehuimaus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Vatsakipu, epämukavat tunteet vatsassa
Melko harvinainen:	Ripuli Oksentelu Ummetus Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen:	Ihottuma* Kutina * On ilmoitettu erityyppisiä ihottumareaktioita, kuten erytematoottisia, makulopapulaarisia ja pustulaarisia reaktioita
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Hyperkalsiuria
Melko harvinainen:	Munuaistoiminnan heikkeneminen (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) Nefrolitiaasi/nefrokalsinoosi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Väsymys/voimattomuus/sairaudentunne Kalsinoosi

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja aikuisilla havaittu turvallisuusprofiili on samankaltainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hyperkalsemiaa hoidetaan keskeyttämällä Alfacalcidol Aristo -valmisteen anto.

Hyperkalsemian oireiden kuvaus, ks. kohta 4.8. Vaikeissa hyperkalsemiatapauksissa on annettava yleistä tukihoidoa. Potilas on pidettävä hyvin nesteytettynä infusoimalla keittosuolaliuosta laskimoon (tehostettu diureesi), elektrolyytti-, kalsium- ja munuaisarvoja on seurattava ja sydänsähkökäyrän poikkeavuuksia arvioitava, etenkin digitalista käyttävällä potilaalla. Lisäksi on harkittava hoitoa glukokortikosteroideilla, loop-diureeteilla, bisfosfonaateilla, kalsitoniinilla ja matalakalsiumisella hemodialyysinsteellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: D-vitamiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: A11CC03

Vaikutusmekanismi

Heikentynyt 1- α -hydroksylaatio munuaisissa vähentää endogeenisen 1,25-dihydroksi-D-vitamiinin tuotantoa. Tämä on yhteydessä mineraaliaineenvaihdunnan häiriöihin monissa sairauksissa, kuten munuaisperäisessä luustosairaudessa, lisäkilpirauhasen vajaatoiminnassa, vastasyntyneen hypokalsemiassa ja D-vitamiinista riippuvaisessa riisitaudissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Munuaisten vajaatoimintapotilaille annettu 1–5 mikrogrammaa/vrk 1 α -hydroksi-D-vitamiinia (1 α -OHD3) lisäsi kalsiumin ja fosforin imeytymistä suolesta annoksesta riippuvaisesti. Tämä vaikutus havaittiin 3 päivän kuluessa lääkkeen annon aloittamisesta, ja vaikutus myös hävisi 3 päivän kuluessa lääkkeen käytön lopettamisesta.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on osoitettu seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista 5 päivän kuluessa siitä, kun potilaat saivat 0,5–1,0 mikrog/vrk 1 α -OHD3:a. Kun seerumin kalsiumpitoisuus suureni, lisäkilpirauhashormonin ja alkalisen fosfataasin arvot pienenivät kohti normaalitasoa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Alfakalsidoli imeytyy passiivisesti ja lähes kokonaan ohutsuolesta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Alfakalsidoli muuntuu nopeasti maksassa D-vitamiinin metaboliitiksi 1,25-dihydroksi-D-vitamiiniksi, joka säätelee kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaa. Muuntumisen nopeuden vuoksi Alfacalcidol Aristo -valmisteen ja 1,25-dihydroksi-D-vitamiinin kliiniset vaikutukset ovat hyvin samankaltaisia. 1,25-dihydroksi-D-vitamiini kulkeutuu verenkierrossa erityisen kuljetusproteiinin (globuliinin) avulla. D-vitamiini metaboloituu useiksi polaariseksi, inaktiiviseksi metaboliiteiksi ja erittyy ensisijaisesti sappeen.

Alfakalsidolin puoliintumisaika on noin 4 tuntia. Farmakologinen vaikutus kestää 3–5 vuorokautta.

Potilailla, joilla oli ravitsemuksellisista syistä johtuva osteomalasia, kalsiumin imeytymisen huomattiin suurenevan 6 tunnin kuluessa siitä, kun potilaat saivat 1 mikrog 1 α -OHD3:a suun kautta, ja huippupitoisuus saavutettiin tavallisesti 24 tunnin kohdalla. 1 α -OHD3 suurensi myös epäorgaanisen fosforin pitoisuutta plasmassa, koska imeytyminen suolistosta ja takaisinimeytyminen munuaistiehyeistä lisääntyi. Tämä jälkimmäinen vaikutus johtuu 1 α -OHD3:n aiheuttamasta lisäkilpirauhashormonin suppressiosta. Lääkeaineen vaikutus kalsiumiin oli noin kaksinkertainen verrattuna sen vaikutukseen fosforin imeytymiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Alfakalsidolin prekliininen toksisuus johtuu D-vitamiinin aktiivisen muodon kalsitriolin tunnetusta vaikutuksesta kalsiumtasapainoon, mikä ilmenee hyperkalsemiana, hyperkalsiuriana ja viime kädessä pehmytkudosten kalkkiutumisenä.

Geenitoksisuus

Alfakalsidoli ei ole geenitoksinen.

Lisääntymistoksisuus

Alfakalsidolilla ei ole huomattu erityisiä vaikutuksia rotan ja kaniinin jälkeläisten hedelmällisyyteen tai käyttäytymiseen. Alkion ja sikiön kehityksen suhteen havaittiin sikiötoksisuutta (implantaation jälkeinen sikiöiden menetys, pentueiden pieneneminen ja syntymäpainon pieneneminen) annoksilla, jotka olivat toksisia myös emoille. Suurten D-vitamiiniannosten tiedetään olevan teratogeenisiä koe-eläimille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo, vedetön
all-*rac*- α -Tokoferoli
Propyyliigallaatti
Etanoli, vedetön
Maapähkinäöljy, puhdistettu

Kapselikuori sisältää:

Liivate
Glyseroli
Anidrisorb (sorbitoli, sorbitaani)
Puhdistettu vesi
Keskipitkät triglyseridiketjut

Kapselit sisältävät seuraavia väriaineita:

0,25 mikrog kapselit: titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172)
0,5 mikrog kapselit: titaanidioksidi (E171) ja punainen rautaoksidi (E172)
1 mikrog kapselit: titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lopputuotteet eli Alfacalcidol Aristo 0,25 mikrog, 0,5 mikrog ja 1 mikrog pehmeät kapselit on pakattu valkoisesta läpikuultamattomasta HDPE:stä valmistettuun purkkiin, jossa on valkoisesta läpikuultamattomasta HDPE:stä valmistettu kierresuljin ja induktiosinetti.

HDPE-purkin pakkauskoot: 30 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berliini
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,25 mikrog: 34777

0,5 mikrog: 34778

1 mikrog: 34779

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2018