

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfacalcidol Orifarm 0,25 µg kapseli, pehmeä  
Alfacalcidol Orifarm 0,5 µg kapseli, pehmeä  
Alfacalcidol Orifarm 1 µg kapseli, pehmeä

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alfacalcidol Orifarm 0,25 µg kapselit: Yksi kapseli sisältää 0,25 mikrogrammaa alfacalsidolia.

Alfacalcidol Orifarm 0,5 µg kapselit: Yksi kapseli sisältää 0,5 mikrogrammaa alfacalsidolia.

Alfacalcidol Orifarm 1 µg kapselit: Yksi kapseli sisältää 1 mikrogrammaa alfacalsidolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Alfacalcidol Orifarm 0,25 µg kapselit: Yksi kapseli sisältää 13,44 mg sorbitolia.

Alfacalcidol Orifarm 0,5 µg kapselit: Yksi kapseli sisältää 11,00 mg sorbitolia ja 0,03 mg alluranpunainen AC -väriainetta (E 129).

Alfacalcidol Orifarm 1 µg kapselit: Yksi kapseli sisältää 13,44 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Alfacalcidol Orifarm 0,25 µg kapselit: soikeita, läpikuultamattomia, valkeita pehmeitä liivatekapseleita.

Alfacalcidol Orifarm 0,5 µg kapselit: soikeita, läpikuultamattomia, punaisia pehmeitä liivatekapseleita.

Alfacalcidol Orifarm 1 µg kapselit: soikeita, läpikuultamattomia, ruskeita pehmeitä liivatekapseleita.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Alfacalsidoli on tarkoitettu sellaisten tilojen hoitoon, joissa kalsium- ja fosforiainenvaihdunta on häiriintynyt johtuen munuaisten heikentyneestä 1- $\alpha$ -hydroksylaatiosta.

Pääkäyttöaiheet ovat:

- munuaisperäinen osteodystrofia,
- lisäkilpirauhasten vajaatoiminta (idiopaattinen ja postoperatiivinen)
- eri syistä johtuva riisitauti ja osteomalasia (riittämätön D-vitamiinin saanti)
- D-vitamiinin vaikuttamattomuudesta johtuva (D-vitamiiniriippuvainen) riisitauti ja osteomalasia
- fosforin puutteesta johtuva (hypofosfateeminen) D-vitamiiniresistentti riisitauti ja osteomalasia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset ja vähintään 20 kg painavat pediatriiset potilaat:

Aluksi 1 mikrogramma/vrk

Alle 20 kg painavat pediatriiset potilaat:

Aluksi 0,05 mikrogrammaa/kg/vrk

Alfakalsidolin annosta on säädettävä perustuen kahdesti viikossa määriteltäviin plasman kalsium- ja fosforipitoisuuksiin. Päivittäistä annosta voidaan suurentaa 0,25–0,5 mikrogramman suuruisilla annoksen lisäyksillä. Kun annos on vakaa, plasman kalsium-, fosfori- ja kreatiniinitasoja pitää seurata 2–4 viikon välein.

Useimmille aikuisille riittää 1–3 mikrogramman annos vuorokaudessa. Kun luun tihentyminen voidaan todeta biokemiallisesti tai röntgenkuvista (ja kun lisäkilpirauhasen vajaatoimintapotilaille on saavutettu normaali kalsiumpitoisuus plasmassa), annosta yleensä pienennetään. Ylläpitoannos on yleensä 0,25–2 mikrogrammaa vuorokaudessa.

Jos potilaalle tulee hyperkalsemia, on alfakalsidolikapseleiden käyttö keskeytettävä kunnes plasman kalsiumpitoisuus palautuu normaaliksi (noin viikossa). Tämän jälkeen valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen annoksella, joka on puolet hoidon keskeytystä edeltäneestä annoksesta. Antotapa: suun kautta

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Hyperkalsemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Plasman kalsium- ja fosfaattiarvoja on seurattava säännöllisesti alfakalsidolihoitoon aikana. Parathormonin, alkalisen fosfaatin ja kalsium-fosfaatti-tulon määrää on seurattava, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Hyperkalsemiaa voi ilmetä potilailla, joita hoidetaan alfakalsidolikapseleilla. Tämän vuoksi potilasta on informoitava hyperkalsemiaan liittyvistä kliinisistä oireista. Katso kohta 4.8.

Jos hyperkalsemiaa esiintyy, oireet voidaan nopeasti hoitaa lopettamalla alfakalsidolihoito vähintään viikon ajaksi, kunnes plasman kalsiumpitoisuus palautuu normaaliksi. Tämän jälkeen valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (puolet hoidon keskeytystä edeltäneestä annoksesta), ja plasman kalsiumarvojen seuraamista jatketaan.

Harvoissa tapauksissa voi esiintyä vakavaa hyperkalsemiaa. Tämä tila on henkeä uhkaava ja vaatii akuuttia hoitoa, ks. kohta 4.9.

Pitkäaikainen hyperkalsemia voi pahentaa ateroskleroosia, sydänlähän skleroosia ja nefrolitiaasia. Kun alfakalsidolia käytetään näitä tauteja sairastaville potilaille, pitkittynyttä hyperkalsemiaa tulee välttää. Munuaistoiminnan tilapäistä sekä myös pitkäaikaista huononemista on havaittu. Alfakalsidolia on käytettävä varovasti potilailla, joilla esiintyy keuhkojen kalkkeutumista, sillä se voi johtaa sydänsairauteen.

Hyperkalsemia yhdessä hyperfosfatemian kanssa suurentaa metastaattisen kalsifikaation riskiä. Niiden sairauksien yhteydessä, joissa hyperfosfatemiaa voi esiintyä (esim. heikentynyt munuaisten toiminta), potilaalle pitää määrätä veren fosfaatteja sitova lääke.

Alfakalsidolia on käytettävä varovasti potilailla, joilla on granulomatoottinen sairaus, esimerkiksi sarkoidoosi, jossa herkkyys D-vitamiinille lisääntyy hydroksylaation aktiivisuuden lisääntymisen johdosta.

D-vitamiinin annostelusta johtuvassa hyperkalsemiassa digitaalisglykosidien samanaikainen käyttö lisää sydämen rytmihäiriöiden riskiä.

Tätä lääkettä ei pidä määrätä potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Alfakalsidoli Orifarm 0,5 mikrogrammaa -kapselit sisältävät väriainetta nimeltä alluranpunainen AC (E129), joka luokitellaan atsoväriinien. Se voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Antiepileptisten lääkeaineiden (kuten barbituraattien, fenytoiinin, karbamatsapiinin ja primidonin) käytöllä on entsyymejä indusoiva vaikutus, mikä lisää alfakalsidolin metaboliaa. Potilaan samanaikainen antiepileptien käyttö voi vaatia potilaan alfakalsidolin annoksen suurentamista.

Samanaikainen kolestyramiinin käyttö suun kautta nautittuna voi heikentää suun kautta nautittavien alfakalsidolivalmisteiden imeytymistä suolistosta. Alfacalcidol Orifarm -valmiste tulisi ottaa vähintään yksi tunti ennen tai 4–6 tuntia kolestyramiinin käytön jälkeen yhteisvaikutusriskin pienentämiseksi.

Samanaikainen tiatsididiureettien tai kalsiumia sisältävien valmisteiden käyttö voi suurentaa hyperkalsemiariskiä. Kalsiumtasoja on tarkkailtava.

Alfakalsidoli voi lisätä magnesiumia sisältävien antasidien imeytymistä, mikä lisää hypermagnesemiariskiä.

Samanaikainen muiden D-vitamiinivalmisteiden käyttö voi lisätä hyperkalsemian riskiä. Useiden D-vitamiinianalogien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Alfakalsidoli voi lisätä seerumin alumiinipitoisuutta. Potilaita, jotka käyttävät alumiinia sisältäviä tuotteita (kuten alumiinihydroksidi, sukralfaatti), tulee seurata alumiinimyrkytyksen oireiden varalta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja alfakalsidolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Alfakalsidolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä, sillä raskaudenaikainen hyperkalsemia voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Hedelmällisessä iässä olevien naisten kohdalla on noudatettava varovaisuutta.

##### Imetys

Alfakalsidoli erittyy rintamaitoon. Kun päätetään, keskeytetäänkö imetys vai keskeytetäänkö/pidättydytäänkö alfakalsidolihoidosta, on huomioitava imetyksen hyöty lapselle ja hoidon hyöty naiselle.

Alfakalsidolia käyttävien äitien vauvoja, joita imetetään, on seurattava tarkasti hyperkalsemian varalta.

##### Hedelmällisyys

Alfakalsidolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehty prekliininen tutkimus ei osoittanut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Alfakalsidolilla ei ole haitallista tai merkitsevää vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kerrottava, että alfakalsidolihoidon aikana voi esiintyä huimausta ja että autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava tarvittavaa varovaisuutta.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat erilaiset ihoreaktiot, kuten kutina ja ihottumat, hyperkalsemia, kipu tai epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa ja hyperfosfatemia.

Hyperkalsemian oireita ovat päänsärky, heikkous, hypertensio, uneliaisuus, huimaus, hikoilu, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, runsasvirtaisuus (polyuria) ja polydipsia, lihas- ja luukipu ja metallin maku suussa.

Pitkittänyt hyperkalsemia voi johtaa nefrokalsinoosiin/nefrolitiaasiin ja munuaisten toiminnan heikkenemiseen, katso kohta 4.4. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa.

Haittavaikutukset on lueteltu MeDRA-luokituksen elinjärjestelmien mukaan ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheyden laskenta perustuu kliinisten tutkimusten ja spontaanien haittavaikutusilmoitusten tietojen yhdistettyyn analyysiin.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ )

Hyvin harvinainen ( $<1/10\ 000$ )

<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b> Yleinen Melko harvinainen	Hyperkalsemia Hyperfosfatemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b> Melko harvinainen	Sekavuus
<b>Hermosto</b> Melko harvinainen Harvinainen	Päänsärky Huimaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Yleinen  Melko harvinainen	Kipu ja epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa Ripuli Oksentelu Ummetus Pahoinvointi
<b>Ihon ja ihonalainen kudos</b> Yleinen	Ihottuma* Kutina  *On raportoitu erityyppisiä ihottumia, kuten erytematoottista, makulopapulaarista ja pustulaarista.
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b> Melko harvinainen	Lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatie</b> Yleinen Melko harvinainen)	Hyperkalsiuria Munuaistoiminnan huononeminen (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) Nefrolitiaasi/nefrokalsinoosi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Melko harvinainen	Väsymys/voimattomuus/huono olo Kalsinoosi

Pediatrinen ryhmä

Havaittu turvallisuusprofiili on samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Hyperkalsemiaa hoidetaan keskeyttämällä alfa-kalsidolivalmisteen käyttöä.

Hyperkalsemian oireiden kuvaus, ks. kohta 4.8. Vaikeissa hyperkalsemiatapauksissa on annettava tukihoidoa. Potilas on pidettävä nesteytettyinä antamalla keittosuolaliuosta suoneen (pakotettu diureesi), seurattava elektrolyytti-, kalsium ja munuaisarvoja, arvioitava sydänsähkökäyrän poikkeavuuksia etenkin, jos potilas käyttää digitaalisia. Lisäksi glukokortikosteroidien, loop-diureettien, bifosfanaattien, kalsitoniinin ja matalakalsiumisen hemodialyysin käyttöä on harkittava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Heikentynyt 1- $\alpha$ -hydroksylaatio munuaisissa vähentää endogeenisen 1,25-dihydroksi-D-vitamiinin tuotantoa. Tämä on yhteydessä mineraaliaineenvaihdunnan häiriöihin monissa sairauksissa, kuten munuaisten osteodystrofiassa, lisäkilpirauhasen vajaatoiminnassa, vastasyntyneen hypokalsemiassa ja D-vitamiinista riippuvaisessa riisitaudissa. Nämä sairaudet vaativat suuria annoksia D-vitamiinia korjautuakseen, mutta jo pieni annos alfa-kalsidolia riittää antamaan vasteen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Suuret annokset ja viive vasteessa tekevät D-vitamiinin annossäätelyn vaikeaksi hoidettaessa edellä mainittuja sairauksia. Tämä voi johtaa äkilliseen hyperkalsemian kehittymiseen, josta palautuminen voi kestää viikkoja tai kuukausia. Alfa-kalsidolikapselien tärkein etu on nopea vaste, joka mahdollistaa tarkan annossäätelyn. Jos potilaalle tulee hyperkalsemia, siitä voidaan palautua jo muutamissa päivissä keskeyttämällä alfa-kalsidolihoitoa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Potilaissa, joilla on munuaisten vajaatoiminta, havaittiin 1- $\alpha$ -hydroksi-D-vitamiinin (1- $\alpha$ -OHD3) annoksella 1–5 mikrogrammaa/vrk lisäävän kalsiumin ja fosforin imeytymistä suolesta annosriippuvaisesti. Vaikutus havaittiin 3 päivän kuluessa lääkityksen aloittamisesta ja vaikutus myös loppui 3 päivän kuluessa lääkkeen käytön lopettamisesta.

Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, on havaittu suurentuneita seerumin kalsiumarvoja 5 päivän kuluessa siitä, kun he ovat saaneet 1- $\alpha$ -hydroksi-D-vitamiinia annoksella 0,5–1

mikrogrammaa/vrk. Kun kalsiumpitoisuudet suurenevät seerumissa, lisäkilpirauhashormoni- ja alkaliset fosfaatti (AFOS) arvot pienenevät kohti normaalitasoa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Alfakalsidoli imeytyy passiivisesti ja lähes kokonaan ohutsuolesta.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Alfakalsidoli muuntuu nopeasti maksassa 1,25-hydroksi-D-vitamiiniksi, joka on D-vitamiinin fysiologisesti aktiivinen metaboliitti ja joka säätelee kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaa. Koska muuntuminen tapahtuu nopeasti, on alfakalsidolin ja 1,25-hydroksi-D-vitamiinin kliiniset vaikutukset hyvin samankaltaisia.

1,25-hydroksi-D-vitamiini päätyy verenkiertoon kuljetusproteiinin avulla (globuliini). D-vitamiini metaboloituu useiksi polaariseksi, inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja erittyy pääasiassa sappeen.

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Krooninen toksisuus

Alfakalsidolin prekliininen toksisuus johtuu D-vitamiinin (aktiivisen muodon kalsitriolin) vaikutuksesta kalsiumtasapainoon, mikä ilmenee hyperkalsemiana, hyperkalsiuriana ja pehmytkudosten kalsifikaationa.

### Geenitoksisuus

Alfakalsidoli ei ole geenitoksinen.

### Reproduktiotoksisuus

Alfakalsidolin ei ole havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen tai jälkikasvun käyttäytymiseen rotissa ja hiirissä. Sikiöön tai sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta (varhainen raskauden keskeytyminen, pienempi pentueen koko ja pienempi syntymäpaino) on havaittu annoksilla, jotka olivat toksisia myös emoilta. Suurten D-vitamiiniannosten tiedetään olevan teratogeenisiä koe-eläimille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Alfakalsidoli Orifarm 0,25 mikrogrammaa kapseli, pehmeä:

Kapselin sisältö:

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Butyylihydroksianisoli (E320)

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori:

Liivate

Sorbitolisirappi (E420)

Glyseroli

Titaanidioksidi (E171)

Alfakalsidoli Orifarm 0,5 mikrogrammaa kapseli, pehmeä:

Kapselin sisältö:

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Butyylihydroksianisoli (E320)

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori:

Liivate

Sorbitolisiirappi (E420)

Glyseroli

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Alluranpunainen AC (E129)

Briljanttisininen (E133)

Alfakalsidoli Orifarm 1 mikrogrammaa kapseli, pehmeä:

Kapselin sisältö:

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Butyylihydroksianisoli (E320)

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori:

Liivate

Sorbitolisiirappi (E420)

Glyseroli

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC läpipainopakkaus, jossa aluminoitu kalvo.  
98, 100, 1 x 98 tai 1x 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**



Alfacalcidol Orifarm 0,25 µg: 28848

Alfacalcidol Orifarm 0,5 µg: 28849

Alfacalcidol Orifarm 1 µg: 28850

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.09.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.06.2016