

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 13,43 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 13,43 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 fosforiaineenvaihdunta on häiriintynyt johtuen munuaisten heikentyneestä 1- α -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-vitamiiniriippuva) riisitauti ja osteomalasia
- fosforin puutteesta johtuva (hypofosfateeminen) D-vitamiiniresistentti riisitauti ja osteomalasia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitussannos kaikissa indikaatioissa:

Aikuiset ja vähintään 20 kg painavat pediatriset 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 tihtyminen 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 alfakalsidolihoiton aikana. Parathormonin, alkalisin fosfataasin 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 metastaatista 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.

Alfakalsidoli Orifarm 0,25 mikrogrammaa -kapselit sisältää 13,43 mg sorbitolia per kapseli.

Alfakalsidoli Orifarm 0,5 mikrogrammaa -kapselit sisältää 11,00 mg sorbitolia per kapseli.
Alfakalsidoli Orifarm 0,5 mikrogrammaa -kapselit sisältää 0,03 mg alluranpunainen AC -väriainetta (E 129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alfakalsidoli Orifarm 1 mikrogrammaa -kapselit sisältää 13,43 mg sorbitolia per kapseli.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antiepileptisten lääkeaineiden (kuten barbituraattien, fenytoiinin, karbamatsepiinin 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. Alfakalsidol 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. Kalsiumtasoa 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/pidättyäänkö 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 koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmän 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.

Pitkittynyt 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 ($<1/10\ 000$)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Melko harvinainen	Hyperkalsemia Hyperfosfatemia
Psyykkiset häiriöt Melko harvinainen	Sekavuus
Hermosto Melko harvinainen Harvinainen	Päänsärky Huimaus
Ruoansulatuselimistö Yleinen Melko harvinainen	Kipu ja epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa Ripuli Oksentelu Ummetus Pahoinvointi
Ihon ja ihonalainen kudos Yleinen	Ihottuma* Kutina

	*On raportoitu erityyppisiä ihottumia, kuten erytematoottista, makulopapulaarista ja pustulaarista.
Luusto, lihakset ja sidekudos Melko harvinainen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie t Yleinen Melko harvinainen)	Hyperkalsiuria Munuaistoiminnan huononeminen (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) Nefrolitiaasi/nefrokalsinoosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Melko harvinainen	Väsymys/voimattomuus/huono olo Kalsinoosi

Pediatriset potilaat

Havaittu turvallisuusprofiili on samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 hyperkalsemia tapauksissa on annettava tukihoidoa. Potilas on pidettävä nesteytettynä antamalla keittosuolaliuosta suoneen (pakotettu diureesi), seurattava elektrolyytti-, kalsium ja munuaisarvoja, arvioitava sydänsähkökäyrän poikkeavuuksia etenkin, jos potilas käyttää digitaalista. Lisäksi glukokortikosteroidien, loop-diureettien, bisfosfonaattien, 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- α -hydroksylaatio munuaisissa vähentää endogeenisen 1,25-dihydroksi-D-vitamiinin tuotantoa. Tämä on yhteydessä mineraalivaihtelun 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. Alfakalsidolikapselien tärkein etu on nopea vaste, joka mahdollistaa tarkan annossäätelyn. Jos potilaalle tulee hyperkalsemia, siitä voidaan palautua jo muutamissa päivissä keskeyttämällä alfakalsidolihoito.

Kliininen teho ja turvallisuus

Potilaissa, joilla on munuaisten vajaatoiminta, havaittiin 1 α -hydroksi-D-vitamiinin (1 α -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 α -hydroksi-D-vitamiinia annoksella 0,5–1 mikrogrammaa/vrk. Kun kalsiumpitoisuudet suurenevät seerumissa, lisäkilpirauhashormoni- ja alkaliset fosfaasi (AFOS) arvot pienenevät kohti normaalitasoa.

5.2 Farmakokinetiikka

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, inaktiiviseksi 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 kaneissa. Sikiöön tai sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta (varhainen raskauden keskeytyminen, pienempi pentueen koko ja pienempi syntymäpaino) on havaittu annoksilla, jotka olivat toksisia myös emoilte. Suurten D-vitamiiniannosten tiedetään olevan teratogeenisiä koe-eläimille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Alfakalsidoli Orifarm 0,25 mikrogrammaa kapseli, pehmeä:

Kapselin sisältö:

Keskikipäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Butyylihydroksianisoli (E320)
Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori:
Liivate
Sorbitolisiirappi (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 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

11.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar, mjuka
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar, mjuka
Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar, mjuka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram: Varje mjuk kapsel innehåller 0,25 mikrogram alfakalcidol.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram: Varje mjuk kapsel innehåller 0,5 mikrogram alfakalcidol.
Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram: Varje mjuk kapsel innehåller 1 mikrogram alfakalcidol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram: Varje mjuk kapsel innehåller 13,43 mg sorbitol.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram: Varje mjuk kapsel innehåller 11,00 mg sorbitol och 0,03 mg Allura Red AC.
Alfacalcidol Orifarm mikrogram: Varje mjuk kapsel innehåller 13,43 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar: ovala, vita opaka mjuka gelatinkapslar.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar: ovala, röda opaka mjuka gelatinkapslar.
Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar: ovala, brun opaka mjuka gelatinkapslar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alfakalcidol är avsett att användas vid tillstånd med störd kalcium- och fosformetabolism beroende på störd 1- α -hydroxylering i njurarna.

Huvudindikationerna är:

- renal osteodystrofi,
- hypoparatyreoidism (idiopatisk och postoperativ),
- olika fall av rakitis och osteomalaci (otillräcklig tillgång på D-vitamin),
- pseudobrist (D-vitaminberoende) rakitis och osteomalaci,
- hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakitis och osteomalaci.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos vid alla indikationer:

Vuxna och barn som väger över 20 kg:

Initialt 1 mikrogram per dygn.

Barn som väger mindre än 20 kg:

Initialt 0.05 mikrogram per kg och dygn.

Dosen alfakalcidol bör justeras baserad på mätningar två gånger i veckan av plasmakoncentrationen av kalcium och fosfor. Den dagliga dosen Alfacalcidol Orifarm kan ökas med tillägg på 0,25 - 0,5 mikrogram. När doseringen fastställts bör plasmanivåerna av kalcium, fosfor och kreatinin mätas var 2-4 vecka.

De flesta vuxna patienter svarar på doser mellan 1 och 3 mikrogram per dag. När det förekommer biokemiskt och röntgenologiskt bevis på benläkning (och bland patienter med hypoparatyreoidism när normala kalciumnivåer i plasma uppnåtts) minskas dosen vanligen. Underhållsdoserna befinner sig vanligen i området 0,25 - 2 mikrogram per dag. Om hyperkalcemi uppstår, bör behandlingen med Alfacalcidol Orifarm avbrytas tills kalciumnivån i plasman återgår till det normala (ungefär 1 vecka) och då startas om igen genom att använda sig av hälften av den tidigare dosen.

Administreringssätt

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Hyperkalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Under behandling med alfakalcidol bör kalcium- och fosfatnivån i plasma kontrolleras ofta. PTH, alkaliskt fosfatas och kalcium x fosfatprodukten bör övervakas när det är kliniskt motiverat.

Hyperkalcemi kan förekomma hos patienter som behandlas med Alfacalcidol Orifarm. Av denna anledning bör patienten informeras om de kliniska symtomen vid hyperkalcemi. Se avsnitt 4.8.

Hyperkalcemi kan snabbt åtgärdas genom att behandlingen med alfakalcidol avbryts i omkring en veckas tid tills kalciumkoncentrationsnivåerna i serum återgår till de normala. Behandlingen med Alfacalcidol Orifarm kan sedan återupptas med lägre dos (halva föregående dos) och övervakning av kalciumnivåer.

I sällsynta fall kan allvarlig hyperkalcemi uppkomma. Detta tillstånd är potentiellt livshotande och kräver akutbehandling, se avsnitt 4.9.

Långvarig hyperkalcemi kan förvärra arterioskleros, hjärtklaffskleros och nefrolitiasis, förlängd hyperkalcemi bör därför undvikas vid behandling av dessa patienter. Övergående eller långvarig försämring av njurfunktionen har observerats. Alfacalcidol Orifarm bör också användas med försiktighet hos patienter med förkalkning av lungvävnad då detta kan resultera i hjärtsjukdom.

Hyperkalcemi i kombination med hyperfosfatemi ökar risken för metastastiska kalcifieringar. Vid sjukdomar där hyperfosfatemi kan uppkomma, t.ex. försämrad njurfunktion, bör man använda sig av fosfatbindande ämnen.

Alfacalcidol Orifarm ska användas med försiktighet hos patienter med granulomatösa sjukdomar, som sarkoidos, där känsligheten för D-vitamin är förhöjd på grund av ökad hydroxyleringsaktivitet.

Risken för hjärtarytmier ökar vid samtidig användning av digitalisglykosider vid hyperkalcaemi inducerad av D-vitaminintag.

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar innehåller 13,43 mg sorbitol per kapsel.

Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar innehåller 11 mg sorbitol per kapsel.

Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar innehåller 0,03 mg Allura Red AC (E129) vilket kan ge allergiska reaktioner.

Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar innehåller 13,43 mg sorbitol per kapsel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptiska läkemedel (t.ex. barbiturater, fenytoin, karbamazepin och primidon) har enzyminducerande effekt, vilket leder till ökad metabolism av alfakalcidol. Patienter som använder antiepileptiska läkemedel kan behöva större doser Alfakalcidol Orifarm.

Samtidig oral administrering av kolestyramin kan försämra tarmarnas absorption av oralt administrerat alfakalcidol. Alfakalcidol Orifarm bör administreras minst 1 timme före eller 4 till 6 timmar efter intag av kolestyramin för att minimera risken för en interaktion.

Samtidig användning av tiaziddiuretika eller produkter som innehåller kalcium kan öka risken för hyperkalcemi. Kalciumnivåerna bör monitoreras.

Absorptionen av antacida innehållande magnesium kan vara förstärkt av alfakalcidol, vilket ökar risken för hypermagnesemi.

Samtidig användning av andra produkter som innehåller D-vitamin kan öka risken för hyperkalcemi. Användning av flera D-vitaminanaloger bör undvikas.

Alfakalcidol kan öka serumkoncentrationen av aluminium. Patienter som tar aluminiuminnehållande preparat (t.ex. aluminiumhydroxid, sukralfat) bör övervakas med avseende på tecken på aluminium toxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns ingen lämplig information gällande användandet av alfakalcidol hos gravida. Studier av djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Alfakalcidol bör inte användas av gravida om det inte är absolut nödvändigt då hyperkalcemi under graviditeten kan orsaka kongenitala missbildningar hos avkomman. Försiktighet bör iakttas vid behandling av kvinnor i fertil ålder.

Amning:

Alfakalcidol utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med alfakalcidol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Ammade nyfödda barn/spädbarn till mödrar som behandlas med alfakalcidol ska noga kontrolleras för hyperkalcemi.

Fertilitet

Det finns inga data om alfakalcidols effekter på fertilitet.

En preklinisk studie på råttor visade inga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3.)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alfakalcidol Orifarm har ingen eller en obetydlig inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska informeras om att yrsel kan förekomma under behandling och att de ska ta hänsyn till detta när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är olika typer av hudreaktioner som klåda och utslag,

hyperkalcemi, magsmärtor/obehag och hyperfosfatemi.

Symtom på hyperkalcemi är huvudvärk, svaghet, hypertension, sömnlighet, yrsel, svettningar, anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, polyuri, polydipsi och muskel- och benvärk samt metallsmak.

Förlängd, hyperkalcemi kan resultera i nefrokalcinos/nefrolitiasis och njurskada (se avsnitt 4.4). Njursvikt har rapporterats efter marknadsföring.

Biverkningar är listade enligt MedDRAs organsystem (SOC) och de enskilda listorna börjar med de vanligaste rapporterade biverkningarna. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Uppskattningen av frekvensen av biverkningar baseras på en sammanslagen analys av data från kliniska studier och spontan biverkningsrapportering.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)

Metabolism- och nutrition Vanliga Mindre vanliga	hyperkalcemi, hyperfosfatemi.
Psykiska störningar Mindre vanliga	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet Mindre vanliga Sällsynta	Huvudvärk Yrsel
Magtarmkanalen Vanliga Mindre vanliga	Buksmärtor och obehag Diarré Kräkningar Förstoppning Illamående
Hud och subkutan vävnad. Vanliga	Utslag* Klåda *Olika typer av hudutslag såsom erytematösa, makulopapulösa och pustulösa utslag har rapporterats.
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar: Vanliga Mindre vanliga	Hyperkalcemi Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) Nefrolitiasis/Nefrokalcinos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga	Trötthet/asteni/olustkänsla, kalcinos

Pediatrisk population

Baserat på en begränsad mängd data är säkerhetsprofilen liknande för barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hyperkalcemi behandlas genom att man avbryter administreringen av Alfacalcidol Orifarm.

För en beskrivning av symtomen på hyperkalcemi, se avsnitt 4.8. Vid allvarliga fall av hyperkalcemi bör allmänna stödjande åtgärder vidtas. Håll patienten väl hydrerad via intravenös infusion av saltlösning (tvinga fram urinutsöndring), mät elektrolyter, kalcium- och njurfunktion, fastställ elektrokardiografiska abnormiteter, speciellt hos patienter som använder digitalis. Mer specifikt, behandling med glukokortikoider, loopdiuretika, bifosfonater, kalcitonin och slutligen bör hemodialys övervägas vid låg kalciumnivå.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitaminer, D-vitamin och analoger, ATC-kod: A11CC03

Verkningsmekanism

Försämrad 1- α hydroxylering av njurarna minskar endogen 1,25-dihydroxivitamin D-produktion. Detta medverkar till störningar i mineralmetabolismen vilket ses vid flera sjukdomar, inklusive renal skelettsjukdom, hypoparatyreoidism, neonatal hypokalcemi och D-vitaminberoende rickets. Dessa störningar, som kräver höga doser parentalt D-vitamin för att de skall åtgärdas kommer att svara på små doser med Alfacalcidol Orifarm.

Farmakodynamisk effekt

Dröjsmålet gällande svar och behov av höga doser vid behandling av dessa störningar med parentalt D-vitamin gör dosjusteringen svår. Detta kan resultera i oförutsedd hyperkalcemi vilken kan ta veckor eller månader att upphäva. Huvudfördelen med Alfacalcidol Orifarm är att svar fås snabbare, vilket medger en mer exakt dositering. Skulle hyperkalcemi inträffa oavsiktligt så kan den upphävas inom dagar efter att behandlingen avbrutits.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med njurinsufficiens, ökade 1 - 5 mikrogram/dag 1 α -hydroxyvitamin D (1 α -OHD3) absorptionen av kalcium och fosfor i tarmarna på ett dosrelaterat sätt. Denna effekt observerades inom 3 dagar efter att läkemedlet börjat användas och omvänt upphävdes effekten inom 3 dagar efter avbrytandet.

Patienter med kronisk njurinsufficiens har uppvisat ökade kalciumnivåer inom 5 dagar efter att de fått 1 α -OHD3 i en dos på 0,5 - 1,0 mikrogram/dag. Då kalciumhalten i serum steg, sänktes PTH-nivåerna och alkalinfosfatas ner till det normala.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Alfakalcidol absorberas passivt och nästan fullständigt i tunntarmen.

Metabolism och eliminering

I levern omvandlas alfakalcidol snabbt till 1,25-dihydroxivitamin D, den fysiologiskt aktiva D-vitaminmetaboliten som verkar som en reglerare av kalcium- och fosfatmetabolismen. Eftersom den här omvandlingen sker snabbt, så är de kliniska effekterna av alfakalcidol och 1,25-dihydroxivitamin D mycket lika varandra.

1,25-dihydroxivitamin D transporteras runt i blodet med hjälp av ett specifikt transportprotein (ett globulin). D-vitamin metaboliseras till flera polära inaktiva metaboliter och utsöndras i huvudsak via gallan.

Halveringstiden för alfakalcidol är cirka 4 timmar. Den farmakologiska effekten är 3-5 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet:

Alfakalcidols icke-kliniska toxicitet är beroende av den kända D-vitamineffekten av calcitriol vid kalciumhemostas, vilken karakteriseras av hyperkalcemi, hyperkalcuri och slutligen av kalcifiering av mjukvävnad.

Genotoxicitet:

Alfakalcidol är inte genotoxisk.

Reproduktionstoxicitet:

Inga specifika effekter beträffande alfakalcidols verkan på fertilitet eller avkommans beteende noterades bland råttor och kaniner. Vad beträffar embryofetal utveckling, observerades fetal toxicitet (postimplantationsförluster, lägre storlek på kullarna med ungar och låg födelsevikt) vid doser tillräckligt höga att förorsaka toxicitet i moderdjur. Höga doser med D-vitamin är kända för att vara teratogena hos försöksdjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar:

Kapselinnehåll:

Medellånga triglycerider

Butylhydroxianisol (E320)

Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselns hölje:

Gelatin

Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)

Glycerol

Titandioxid (E171)

Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar:

Kapselinnehåll:

Medellånga triglycerider

Butylhydroxianisol (E320)

Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselns hölje:

Gelatin

Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)

Glycerol

Titandioxid (E171)

Gul järndioxid (E172)

Allura Red AC (E129)

Briljantblått (E133)

Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar:

Kapselinnehåll:

Medellånga triglycerider

Butylhydroxianisol (E320)

Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselns hölje:

Gelatin

Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)

Glycerol

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC - aluminiumfolieblister:

98, 100, 98 x 1 eller 100 x 1 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfacalcidol Orifarm 0,25 µg: 28848

Alfacalcidol Orifarm 0,5 µg: 28849

Alfacalcidol Orifarm 1 µg: 28850

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.09.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.02.2022