

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Alfacalcidol Strides 0,25 mikrogram mjuka kapslar: Varje mjuk kapsel innehåller 0,25 mikrogram alfakalcidol
Alfacalcidol Strides 0,5 mikrogram mjuka kapslar: Varje mjuk kapsel innehåller 0,5 mikrogram alfakalcidol
Alfacalcidol Strides 1 mikrogram mjuka kapslar: Varje mjuk kapsel innehåller 1 mikrogram alfakalcidol

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje mjuk kapsel innehåller 98,7 mg jordnötsolja, 1,0 mg vattenfri etanol och 10 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel,
Alfacalcidol Strides 0,25 mikrogram: Rödbruna, ovala, mjuka gelatinkapslar innehållande en ljusgul, klar oljig vätska. Storleken är cirka 10,4 mm x 5,6 mm
Alfacalcidol Strides 0,5 mikrogram: Ljusrosa, ovala, mjuka gelatinkapslar innehållande en ljusgul, klar oljig vätska. Storleken är cirka 10,4 mm x 5,6 mm
Alfacalcidol Strides 1 mikrogram: Ljusbula, ovala, mjuka gelatinkapslar innehållande en ljusgul, klar oljig vätska. Storleken är cirka 10,4 mm x 5,6 mm

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alfacalcidol Strides är avsett för barn över 6 år, ungdomar och vuxna.

Alfacalcidol Strides är avsett att användas vid följande tillstånd med störd kalciummetabolism beroende på störd 1- α -hydroxylering av 25-hydroxyvitamin D:

- a) Renal osteodystrofi och sekundär hyperparatyreoidism på grund av nedsatt njurfunktion
- b) Hypoparatyreoidism
- c) Pseudobrist (D-vitaminberoende) rakit och osteomalaci
- d) Hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakit och osteomalaci

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos för alla indikationer:

Vuxna:	0,25-0,50 mikrogram/dag
Dosering till äldre:	0,25-0,50 mikrogram/dag
Barn över 6 år och över 20 kg kroppsvikt:	0,25-0,50 mikrogram/dag

Dosen av Alfacalcidol Strides bör därefter justeras enligt biokemiskt svar för att förhindra hyperkalcemi. Bedömning av svar inkluderar plasmanivåer av kalcium (helst korrigerat för proteinbindning), alkaliskt fosfat, fosfat och kalcium-fosfatprodukt, bisköldkörtelhormon samt radiografiska och histologiska undersökningar.

Plasmanivåerna ska initialt mätas varje vecka. Den dagliga dosen av Alfacalcidol Strides kan ökas i steg om 0,25-0,5 mikrogram. När dosen har fastställts bör plasmanivåerna av kalcium, fosfat, magnesium och kreatinin kontrolleras varannan till var fjärde vecka.

När det finns biokemiskt eller radiografiskt tecken på benläkning (och hos patienter med hypoparatyreoidism när normala plasmanivåer av kalcium har uppnåtts) ska dosen generellt minskas. Underhållsdoser ligger vanligtvis i intervallet 0,25 till 1 mikrogram per dag. Om hyperkalcemi uppkommer ska behandlingen med Alfacalcidol Strides upphöra tills kalciumnivån i plasma återgår till det normala (cirka 1 vecka) och därefter sätts in igen med halva den tidigare dosen.

Startdos av Alfacalcidol Strides är liknande hos barn över 6 år, vuxna och äldre. Andra beredningar finns om en dos under 0,25 mikrogram behöver administreras.

(a) Renal osteodystrofi och sekundär hyperparatyreoidism på grund av nedsatt njurfunktion:

Före och under behandling med Alfacalcidol Strides ska behandling med fosfatbindande medel övervägas för att förhindra hyperfosfatem. Det är särskilt viktigt att göra täta kontroller av kalcium i plasma hos patienter med kronisk njursvikt eftersom långvarig hyperkalcemi kan förvärra en försämring av njurfunktion.

(b) Hypoparatyreoidism:

Det går snabbare att korrigera svår hypokalcemi med höga doser av Alfacalcidol Strides (t.ex. 3-5 mikrogram) och kalciumtillskott.

(c) Pseudobrist (D-vitaminberoende) rakit och osteomalaci:

För behandling rekommenderas 0,5 till 2,0 mikrogram/dag. Alfacalcidol ska vara en del av en behandling som inkluderar vitamin-D, 25(OH) vitamin-D och 1 α (OH) vitamin-D.

(d) Hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakit och osteomalaci:

Varken stora doser av D-vitamin eller fosfattillskott är helt tillfredsställande. Behandling med alfacalcidol (1 till 3 mikrogram/dag) lindrar snabbt myopati om sådan föreligger och ökar kalcium- och fosfatretention. Vissa patienter kan även kräva fosfattillskott.

Pediatrik population

Inte avsett barn under 6 års och ≤ 20 kg. Små barn kanske inte kan svälja kapseln och en alternativ beredningsform, t.ex. orala droppar, bör övervägas.

Administreringssätt

Oral användning.

Kapseln får inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tecken på förgiftning orsakad av D-vitamin.

Hyperkalcemi, hyperfosfatemi (förutom vid hypoparatyreoidism) och hypermagnesemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Under behandling med Alfacalcidol Strides ska kalcium- och fosfatnivåer i serum kontrolleras regelbundet, särskilt hos barn, patienter med nedsatt njurfunktion och patienter som får höga doser. PTH, alkaliska fosfataser, kreatinin, kalciuri (hos patienter som inte står på dialys) och kalcium-fosfatprodukt ska kontrolleras om det är klinisk indicerat.

Behandlingen kräver regelbundna kontroller (varje vecka till en början) av kalcium- och fosfathalterna för att kontrollera kalcium-fosfatprodukten.

Kontroller ska vara mer frekventa:

- under fastställande av den dos som ska användas
- när effekten av behandlingen leder till en minskning av alkaliska fosfataser, eller en tydlig radiologisk förbättring. De doser som krävs för behandling av skelettsjukdomar måste då generellt minskas.

Alfacalcidol Strides ska användas med försiktighet till:

- patienter som behandlas med hjärtglykosider eller digitalis eftersom hyperkalcemi kan leda till arytmier hos sådana patienter (se avsnitt 4.5)
- patienter med nefrolitiasis.

Hyperkalcemi kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alfacalcidol Strides och tidiga symtom är:

- polyuri
- metallsmak i munnen
- aptitlöshet, polydipsi
- muntorrhet, illamående, kräkningar, förstoppning och diarré
- muskel- och skelettsmärta
- svaghet och trötthet
- svettningar
- hypertoni
- dåsighet, yrsel och huvudvärk.

Samtidig användning av digitalisglykosider ökar risken för hjärtarytmi vid hyperkalcemi som är sekundär till administrering av D-vitamin (se avsnitt 4.5).

I samtliga fall ska uppkomst av hyperkalcemi, hyperfosfatemi och hyperkalciuri undvikas.

Långvarig hyperkalcemi kan förvärra ateroskleros och hjärtklaffsskleros eller nefrolitiasis. Långvarig hyperkalcemi ska således undvikas vid behandling med Alfacalcidol Strides till dessa patienter. Övergående eller varaktig försämring av njurfunktion har observerats. Alfacalcidol ska användas med försiktighet till patienter med förkalkningar i lungorna eftersom detta kan leda till hjärtsjukdom.

Hyperkalcemi i kombination med hyperfosfatemi ökar risken för metastatiska förkalkningar. Vid sjukdomar där hyperfosfatemi kan uppkomma, t.ex. vid nedsatt njurfunktion, hos patienter med renal osteodystrofi eller gravt nedsatt njurfunktion, bör fosfatbindande medel användas.

Alfakalcidol ska användas med försiktighet till patienter med granulomatösa sjukdomar som sarkoidos och hos vilka känsligheten för D-vitamin är förhöjd på grund av ökad hydroxyleringsaktivitet.

Patienter med relativt höga initiala kalciumhalter i plasma kan ha autonom hyperparatyreoidism som ofta inte svarar på Alfakalcidol Strides. Andra behandlingsåtgärder kan vara indicerade.

Alfakalcidol Strides innehåller jordnöttsolja och lecitin (sojalecitin). Detta läkemedel ska inte användas vid allergi mot jordnötter eller soja. Det innehåller även sorbitol som ett hjälpämne. Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per kapsel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

Farmakologiska doser av D-vitamin eller dess analoger och kalcium eller beredningar som innehåller kalcium ska inte ges samtidigt med alfakalcidol på grund av risken för additiva effekter och en ökad risk för hyperkalcemi.

Magnesiumbaserade antacida och laxermedel ska inte användas under behandling med alfakalcidol på grund av en ökad risk för hypermagnesemi.

Kombinationer som ska användas med försiktighet

Hyperkalcemi hos patienter som tar digitalispreparat kan utlösa hjärtarytmier. Patienter som tar digitalis i kombination med alfakalcidol ska därför kontrolleras noggrant.

Patienter som tar barbiturater eller antikonvulsiva medel kan kräva större doser av alfakalcidol för att framkalla den önskade effekten på grund av induktion av avgiftningsenzymerna i levern.

Använd med försiktighet till patienter som behandlas med tiaziddiuretika eftersom det kan finnas en ökad risk för att utveckla hyperkalcemi.

Samtidig oral administrering av gallsyrabindare som kolestyramin, kolestipol, sukralfat, aluminiumhydroxid och aluminiumbaserade antacida kan försämra tarmabsorptionen av orala beredningar med alfakalcidol. Alfakalcidol Strides ska administreras minst 1 timme före eller 4 till 6 timmar efter intag av gallsyrabindaren för att minimera den eventuella risken för interaktion.

Kombinationer som ska beaktas

Orlistat minskar absorptionen av D-vitamin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av alfakalcidol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor eftersom hyperkalcemi under graviditet kan leda till medfödda missbildningar hos barnet.

Alfakalcidol ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

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

Barn som ammas och vars mödrar tar alfakalcidol ska kontrolleras noggrant för hyperkalcemi.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata om användning av alfakalcidol finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alfacalcidol Strides har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Patienten ska dock vara medveten om att yrsel kan uppkomma under behandling och detta ska beaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

De uppskattade biverkningsfrekvenserna är baserade på en poolad analys av data från kliniska studier och spontanrapportering.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är olika hudreaktioner som klåda och utslag, hyperkalcemi, smärta/obehag i magtarmkanalen och hyperfosfatemi.

Njursvikt har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Biverkningar anges enligt MedDRA-klassificering av organsystem och de individuella biverkningarna anges med den mest rapporterade först. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000

<i>Metabolism och nutrition</i>	
<i>Vanliga:</i>	Hyperkalcemi Hyperfosfatemi
<i>Psykiska störningar</i>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Förvirringstillstånd
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Huvudvärk
<i>Sällsynta:</i>	Yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
<i>Vanliga:</i>	Smärta och obehag i buken
<i>Mindre vanliga:</i>	Diarré Kräkningar Förstoppning Illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
<i>Vanliga:</i>	Utslag* Klåda *Olika typer av utslag som erytematösa, makulopapulösa och pustulära har rapporterats.
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>	
<i>Vanliga:</i>	Hyperkalciuri
<i>Mindre vanliga:</i>	Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) Nefrolitiasis/nefrokalcinosis
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	

<i>Mindre vanliga:</i>	Trötthet/asteni/sjukdomskänsla Kalcinos
------------------------	--

Pediatrik population

Den observerade säkerhetsprofilen är 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 via Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Hyperkalcemi behandlas genom att man avbryter administreringen av Alfakalcidol Strides. Högt intag av D-vitamin kan leda till utveckling av hyperkalcemi.

Symtom på överdosering kan vara trötthet, illamående, kräkningar, polyuri och huvudvärk. Om mild hyperkalcemi uppkommer kan den snabbt korrigeras genom att man avbryter behandlingen. Det tar cirka en vecka innan nivån är normaliserad.

Vid svåra fall av hyperkalcemi måste patienten läggas in på en intensivvårdsavdelning. Allmänna stödande åtgärder ska sättas in. Håll patienten väl hydrerad genom intravenös infusion av natriumkloridlösning (forcerad diures), mät elektrolyter, kalcium- och njurfunktionsindex. Bedöm elektrokardiografiska avvikelser, särskilt hos patienter som behandlas med digitalis. Mer specifik ska behandling med glukokortikosteroider, loopdiuretika, bisfosfonater, kalcitonin och eventuellt hemodialys med lågt kalciuminnehåll övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Alfakalcidol genomgår snabb hepatisk omvandling till 1,25-dihydroxi-D3-vitamin, den D3-vitaminmetabolit som agerar som en regulator för kalcium- och fosfatmetabolism. På grund av denna snabb omvandling är den terapeutiska fördelarna av alfa D3 (alfakalcidol) i stort sett desamma som de för 1,25-dihydroxi-D3-vitamin. De huvudsakliga effekterna är att öka de cirkulerande halterna av 1,25-dihydroxi-D3-vitamin och därmed öka intestinal absorption av kalcium och fosfat, främja benmineralisering, minska halterna av bisköldkörtelhormon i plasma samt minska benresorption, med minskning av skelett- och muskelsmärta.

Nedsatt 1 α -hydroxylering av njurarna minskar produktion av endogen 1,25-dihydroxi-D-vitamin. I njurarna stimulerar alfakalcidol den tubulära reabsorptionen av kalcium och fosfat. Detta bidrar till störningar i mineralmetabolism som ses vid flera tillstånd, inklusive renal osteodystrofi, hypoparatyreoidism och D-vitaminberoende raket. Dessa tillstånd, som kräver höga doser av D-vitamin för att korrigeras, kommer att svara på små doser av Alfakalcidol Strides.

Farmakodynamisk effekt

Fördröjningen av svar och de höga doser av D-vitamin som krävs vid behandling av dessa

tillstånd gör dosjusteringen svår. Detta kan resultera i oförutsägbar hyperkalcemi som det kan ta veckor eller månader att upphäva. Den huvudsakliga fördelen med Alfacalcidol Strides är att svar fås snabbare, vilket medger en mer exakt dositering. Om oavsiktlig hyperkalcemi uppkommer kan den upphävas inom dagar efter att behandlingen sattes ut.

Hos patienter med njursvikt ökade 1-5 mikrogram/dag av 1α -hydroxi-D-vitamin (1α -OHD3) absorptionen av intestinalt kalcium och fosfat på ett dosrelaterat sätt. Denna effekt observerades inom 3 dagar efter insättning av läkemedlet och omvänt upphävdes effekten inom 3 dagar efter det sattes ut.

Patienter med kronisk njursvikt uppvisade ökade halter av kalcium inom 5 dagar efter att de fått 1α -OHD3 i en dos mellan 0,5 och 1 mikrogram/dag. Då kalciumhalten i serum steg, minskade PTH-halterna och alkaliskt fosfat ner till de normala.

Alfacalcidols farmakodynamiska egenskaper är identiska med dem hos kalcitriol där alfacalcidol är syntesprekursorn för kalcitriol. Kalcitriol främjar således kroppens retention av kalcium, fosfat och magnesium, vilket leder till en ökning av dessa joner i plasma. Denna ökning är viktig eftersom njurfunktionen är nedsatt på grund av att alla dessa joner först filtreras för att utsöndras i urinen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Alfacalcidol absorberas passivt och nästan fullständigt i tunntarmen. Det 1α -OHD3 som produceras leder också till ökning av oorganisk fosfat i plasma på grund av ökad intestinal absorption renal tubulär reabsorption. Den senare effekten är en följd av PTH-hämning av 1α -OHD3. Läkemedlets effekt på kalcium är cirka dubbelt så stor som dess effekt på fosfatabsorption.

Metabolism

Alfacalcidol omvandlas snabbt i levern till 1,25-dihydroxi-D-vitamin. Det är den metabolit av D-vitamin som agerar som en regulator av kalcium- och fosfatmetabolism. Eftersom denna omvandling sker snabbt är de kliniska effekterna av Alfacalcidol Strides och 1,25-dihydroxi-D-vitamin mycket likartade.

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet:

Alfacalcidols icke-kliniska toxicitet är beroende av den kända D-vitamineffekten av kalcitriol på kalciumhemostas, vilken kännetecknas av hyperkalcemi, hyperkalciuri och slutligen av förkalkning av mjukvävnad.

Gentoxicitet:

Alfacalcidol är inte gentoxiskt.

Reproduktionstoxicitet:

Inga specifika effekter av alfacalcidol noterades avseende avkommans fertilitet eller beteende hos råttor och kaniner. När det gäller embryofetal utveckling observerades fetal toxicitet (postimplantationsförlust, mindre storlek på kullarna och och låg födelsevikt) vid doser tillräckligt höga att förorsaka toxicitet hos mödrarna. Höga doser av D-vitamin är kända för att vara teratogena hos försöksdjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Citronsyra, vattenfri (E 330)

All-rac- α -tokoferol (E 307)

Propylgallat (E 310)

Etanol, vattenfri

Jordnötsolja, raffinerad

Kapsels hölje:

Gelatin (E 441)

Glycerol (E 422)

Flytande sorbitol, delvis dehydrerat (E 420)

Medellånga triglycerider

Lecitin (sojalecitin)

Titandioxid (E 171)

Röd järnoxid (E 172) endast i kapslarna 0,25 mikrogram och 0,5 mikrogram

Svart järnoxid (E 172) endast i kapslarna 0,25 mikrogram

Gul järnoxid (E 172) endast i kapslarna 1 mikrogram

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med vitt ogenomskinligt skruvlock av HDPE och induktionsförsegling: 30 och 50 kapslar

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med vitt ogenomskinligt skruvlock av PP och induktionsförsegling: 90 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Nordic ApS

Dronningens Tværgade 9, sal3

1302 Köpenhamn

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfacalcidol Strides 0,25 mikrogram: 59109

Alfacalcidol Strides 0,5 mikrogram: 59110

Alfacalcidol Strides 1,0 mikrogram: 59111

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-05-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-07