

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calcigran Forte 1000 mg/800 IE tyggetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tyggetablett inneholder:

Kalsiumkarbonat tilsvarende 1000 mg kalsium.

Kolekalsiferolkonsentrat (pulverform) tilsvarende 800 IE (20 mikrogram) kolekalsiferol (vitamin D₃).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

En tyggetablett inneholder 88,6 mg isomalt (E953), 1,5 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetabletter

Runde, hvite, udrauerte og konvekse tyggetabletter på 18 mm. Kan ha små flekker.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging og behandling av vitamin D- og kalsiummangel hos voksne med en identifisert risiko. Tilleggsbehandling ved osteoporose når det er risiko for vitamin D- og kalsiummangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne inkludert eldre:

1 tyggetablett 1 gang daglig.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon

Calcigran Forte skal ikke brukes til barn.

Nedsatt nyrefunksjon:

Calcigran Forte bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig.

Administrasjonsmåte

Oral. Tabletten kan tygges eller suges på.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Sykdommer eller tilstander som resulterer i hyperkalsemi og/eller hyperkalsiuri.
- Nyresten (nephrolithiasis).
- Hypervitaminose D.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved langtidsbehandling bør kalsiumnivåene i serum overvåkes og nyrefunksjon bør overvåkes med målinger av serumkreatinin. Overvåking er særlig viktig hos eldre pasienter som samtidig behandles med hjerteglykosider eller diuretika (se pkt. 4.5) og hos pasienter med tendens til stendannelse. Ved hyperkalsemi eller tegn på nedsatt nyrefunksjon bør dosen reduseres eller behandlingen opphøre.

Tabletter inneholdende kalsiumkarbonat og kolekalsiferol skal brukes med forsiktighet til pasienter med hyperkalsemi eller tegn på nedsatt nyrefunksjon, og kalsium- og fosfatnivåer bør kontrolleres. Risiko for forkalkning av bløtvev må vurderes.

Ved samtidig behandling med andre kilder til vitamin D og/eller legemidler eller næringsmidler (som melk) som inneholder kalsium, er det en risiko for hyperkalsemi og melk-alkali-syndrom med påfølgende nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene skal derfor serumkalsiumnivået og nyrefunksjonen overvåkes.

Calcigran Forte skal brukes med forsiktighet hos pasienter med sarkoidose på grunn av risiko for økt metabolisme av vitamin D₃ til den aktive formen. Disse pasientene må kontrolleres jevnlig med hensyn på kalsiuminnholdet i serum og urin.

Calcigran Forte skal brukes med forsiktighet hos immobiliserte pasienter med osteoporose på grunn av økt fare for hyperkalsemi.

Calcigran Forte inneholder sukrose, som kan være skadelig for tennene. Tablettene inneholder også isomalt (E953). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel, bør ikke ta dette legemidlet.

Calcigran Forte inneholder mindre enn 23 mg natrium i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tiaziddiuretika reduserer renal ekskresjon av kalsium. På grunn av økt risiko for hyperkalsemi, bør derfor serumnivået av kalsium kontrolleres regelmessig ved samtidig bruk av tiaziddiuretika.

Kalsiumkarbonat kan påvirke absorpsjonen av samtidig administrerte tetrasykliner. Tetrasykliner skal derfor administreres minst 2 timer før eller 4-6 timer etter peroralt inntak av kalsiumkarbonat.

Hyperkalsemi kan øke toksisiteten til hjerteglykosider under behandling med kalsium og vitamin D. Elektrokardiogram (EKG) og kalsiumnivåer i serum bør derfor kontrolleres.

Dersom bisfosfonater administreres samtidig, bør disse preparatene tas minst 1 time før inntak av Calcigran Forte på grunn av risiko for redusert gastrointestinal absorpsjon.

Effekten av levotyrosin kan reduseres ved samtidig inntak av kalsium på grunn av nedsatt absorpsjon av levotyrosin. Kalsium og levotyrosin skal tas med minst 4 timers mellomrom.

Absorpsjonen av kinolonantibiotika kan nedsettes dersom det tas samtidig med kalsium. Kinolonantibiotika bør tas 2 timer før eller 6 timer etter inntak av kalsium.

Kalsiumsalter kan redusere absorpsjonen av jern, sink og strontiumranelat. Jern, sink og strontiumranelat skal derfor tas 2 timer før eller etter inntak av Calcigran Forte.

Behandling med orlistat kan svekke absorpsjonen av fettløselige vitaminer (for eksempel vitamin D₃).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Calcigran Forte kan brukes under graviditet ved kalsium- og vitamin D-mangel. Det daglige inntak av kalsium og vitamin D ved graviditet skal ikke overstige 2500 mg kalsium og 4000 IE vitamin D. Høye doser av vitamin D har i dyrestudier vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Høye doser av kalsium og vitamin D bør unngås under graviditet, da permanent hyperkalsemi er forbundet med skadelige effekter på fosteret. Det er ingen indikasjoner på teratogen effekt hos mennesker ved terapeutiske doser av vitamin D.

Amming

Calcigran Forte kan brukes ved amming. Kalsium og vitamin D₃ utskilles i morsmelk. Dette må det tas hensyn til dersom det gis tillegg av vitamin D til barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Calcigran Forte 1000 mg/800 IE har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene listet nedenfor er oppgitt etter forekomst i frekvens og organklasser. Frekvensene er definert som: mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: Hypersensitivitetsreaksjoner som angioødem eller larynksødem.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Mindre vanlige: Hyperkalsemi og hyperkalsiuri.

Svært sjeldne: Melk-alkali-syndrom (hyppig vannlatingstrang, vedvarende hodepine, vedvarende appetittløshet, kvalme eller oppkast, uvanlig tretthet eller svakhet, hyperkalsemi, alkalose og nedsatt nyrefunksjon). Sees vanligvis bare ved overdosering (se pkt. 4.9).

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne: Obstipasjon, dyspepsi, flatulens, kvalme, magesmerter og diaré.

Hud- og underhudssykdommer:

Svært sjeldne: Kløe, utslett og urticaria.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: mulig risiko for hyperfosfatemi, nefrolitiasis og nefrokalsinose. Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver

mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering kan føre til hyperkalsemi og hypervitaminose D. Symptomer på hyperkalsemi kan omfatte anoreksi, tørste, kvalme, oppkast, konstipasjon, magesmerter, muskelsvekkelse, fatigue, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, smerter i benvev, nefrokalsinose, nyresten og i alvorlige tilfeller hjertearrytmier. Ekstrem hyperkalsemi kan føre til koma og død. Vedvarende høye kalsiumnivåer kan føre til irreversibel nyreskade og forkalkning av bløtvev. Melk-alkali-syndrom kan forekomme hos pasienter som tar store mengder kalsium og absorberbare baser.

Behandling av hyperkalsemi

Behandling er hovedsakelig symptomatisk og støttende. Behandlingen med kalsium og vitamin D må opphøre. Behandling med tiaziddiuretika og hjerteglykosider må også opphøre (se pkt 4.5).

Ventrikkeltømming hos pasienter med nedsatt bevissthet. Rehydrering og, avhengig av alvorlighetsgrad, isolert eller kombinert behandling med loopdiuretika, bisfosfonater, kalsitonin og kortikosteroider. Elektrolytter, nyrefunksjon og diurese skal overvåkes. I alvorlige tilfeller bør EKG og CVP (sentralt venetrykk) overvåkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Mineraltilskudd. Kalsium, i kombinasjon med vitamin D og/eller andre stoffer. ATC-kode: A12AX

Vitamin D₃ øker intestinal absorpsjon av kalsium. Administrasjon av kalsium og vitamin D₃ motvirker økt produksjon av parathyreoideahormon (PTH), som er forårsaket av kalsiummangel og forårsaker bennedbrytning.

En studie utført på innlagte pasienter med vitamin D-mangel viste at daglig inntak av 1000 mg kalsium og 800 IE vitamin D i 6 måneder normaliserte nivået av 25-hydroksymetabolitten av vitamin D₃, reduserte sekundær hyperparatyreoidisme og reduserte nivået av alkaliske fosfater.

En 18 måneders dobbelt-blindet, placebokontrollert studie utført på kvinner i alderen 84 ± 6 år (studien omfattet 3270 innlagte pasienter) som fikk daglig tilskudd av vitamin D (800 IE) og kalsiumfosfat (tilsvarende 1200 mg kalsium per dag), viste en signifikant redusert PTH-sekresjon. Etter 18 måneder viste en "intention-to-treat"-analyse 80 hoftefrakturer i kalsium/vitamin D-gruppen og 110 hoftefrakturer i placebogruppen (p=0,004). En oppfølgingsstudie etter 36 måneder viste at 137 kvinner hadde fått minst en hoftefraktur i kalsium/vitamin D-gruppen (n=1176) og 178 i placebogruppen (n=1176) (p<0,02).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kalsium

Absorpsjon: Mengden av kalsium som absorberes via mage-tarm-kanalen er ca. 30 % av peroral dose.

Distribusjon og biotransformasjon: 99 % av kalsiumet i kroppen er konsentrert i den harde strukturen i ben og tenner. 1 % finnes i intra- og ekstracellulær væske. Ca. 50 % av det totale kalsiuminnholdet i blodet er i fysiologisk aktiv ionisert form og ca. 10 % er kompleksbundet til sitrat, fosfat eller andre anioner. De resterende 40 % er proteinbundet, hovedsakelig til albumin.

Eliminasjon: Via fæces, urin og svette. Renal ekskresjon avhenger av glomerulær filtrasjon og tubulær reabsorpsjon av kalsium.

Kolekalsiferol

Absorpsjon: Vitamin D₃ absorberes raskt i tynntarmen.

Distribusjon og biotransformasjon: Kolekalsiferol og dets metabolitter sirkulerer i blodet, bundet til et spesifikt globulin. Kolekalsiferol omdannes i leveren ved hydroksylering til 25-hydroksykolekalsiferol. Videre skjer omdanning i nyrene til den aktive formen 1,25-dihydroksykalsiferol. 1,25-dihydroksykalsiferol er metabolitten som er ansvarlig for å øke kalsiumabsorpsjonen. Vitamin D₃, som ikke metaboliseres, lagres i muskel- og fettvev.

Eliminasjon: Utskilles i feces og urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kalsium og vitamin D er i dyrestudier observert å være teratogene ved doser langt høyere enn terapeutisk dose hos mennesker. Det er videre ingen informasjon av sikkerhetsmessig betydning utover det som står beskrevet i øvrige deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Xylitol (E967)
Povidon
Isomalt (E953)
Smaksaroma (sitron)
Magnesiumstearat
Sukralose (E955)
Mono- og diglyserider av fettsyrer
Tokoferol
Sakkarose
Modifisert maisstivelse
Triglyserider av middels kjedelengde
Natriumaskorbat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

HDPE tablettbeholder: 30 måneder

Blister: 2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

HDPE tablettbeholder: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Blister: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tyggetablettene pakkes i:

HDPE tablettbeholder med HDPE-skrulokk: 15, 30, 40, 60 og 90 tyggetabletter.

PVC/PE/PVdC/Aluminiumblister: 7, 14, 28, 50x1 (endose), 56, 84, 112, 140 og 168 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

07-5272

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2009

Dato for siste fornyelse: 4. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021