

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calcigran Forte 500 mg/800 IE tyggetabletter med sitronsmak

Calcigran Forte 500 mg/800 IE tyggetabletter med appelsinsmak

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tyggetablett inneholder:

Kalsiumkarbonat tilsvarende 500 mg kalsium.

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Én tablett inneholder 44,3 mg (tabletter med sitronsmak) eller 55,2 mg (tabletter med appelsinsmak) isomalt (E953), og 1,5 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett

Runde, hvite, udrauerte og konvekse tabletter 14 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 inklusiv eldre

1 tyggetablett en gang daglig.

Mengden kalsium i Calcigran Forte er mindre enn anbefalt daglig inntak. Calcigran Forte skal derfor primært brukes hos pasienter med behov for tillegg av D-vitamin, men som har noe inntak av kalsium via mat.

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. Tablettene 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 (nefrolitiasis).
- D-hypervitaminose.

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 steindannelse. 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 effekten på 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 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-galaktose malabsorpsjon 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 administreres minst 1 time før inntak av Calcigran Forte 500 mg/800 IE på grunn av risiko for redusert gastrointestinal absorpsjon.

Effekten av levotyroksin kan reduseres ved samtidig inntak av kalsium på grunn av nedsatt absorpsjon av levotyroksin. Kalsium og levotyroksin 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 må 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 har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene listet nedenfor er oppgitt etter forekomst i frekvens og organklassessystem. Frekvensene er definert som: mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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 hjerterytmier. 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 loop-diuretika, bisfosfonater, kalsitonin og kortikosteroider. Serumelektrolytter, 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 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 nedbrytning av benvev.

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 den 25-hydroksylerte metabolitten av vitamin D₃, reduserte sekundær hyperparathyroidisme og reduserte nivået av alkaliske fosfataser.

En 18 måneders dobbelt-blindet, placebokontrollert studie utført på 3270 innlagte kvinnelige pasienter i alderen 84 ± 6 år som fikk daglig tilskudd av vitamin D (800 IE) og kalsiumfosfat (tilsvarende 1200 mg kalsium per dag), viste en signifikant reduksjon av 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=1127) (p≤0,02).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kalsium

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

Distribusjon og biotransformasjon: 99 % av kalsiumet i kroppen er konsentrert i den harde strukturen i ben og tenner. De resterende 1 % finnes i intra- og ekstracellulære væsker. Ca. 50 % av det totale

kalsiuminnholdet i blodet er i fysiologisk aktiv ionisert form hvorav ca. 10 % er kompleksbundet til sitrat, fosfat eller andre anioner. De resterende 40 % er proteinbundet, hovedsakelig til albumin.
Eliminasjon: Kalsium elimineres via feces, 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-dihydroksykolekalsiferol. 1,25-dihydroksykolekalsiferol er metabolitten som er ansvarlig for å øke kalsiumabsorpsjonen.

Vitamin D, som ikke metaboliseres, lagres i muskel- og fettvev.

Eliminasjon: Vitamin D₃ 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 eller appelsin)
Magnesiumstearat
Sukralose (E955)
Mono- og diglyserider av fettsyrer
Alfa-tokoferol (racemisk)
Sakkarose
Modifisert maisstivelse
Natriumaskorbat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Plastbokser (HDPE): 30 måneder
Blisterpakning: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Plastbokser (HDPE)

Pakningsstørrelser: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 168 og 180 tabletter.

PVC/PE/PVdC/Aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 50 x 1 (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. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Calcigran Forte 500 mg/800 IE tyggetabletter med sitronsmak: 09-6985

Calcigran Forte 500 mg/800 IE tyggetabletter med appelsinsmak: 09-6986

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2011

Dato for siste fornyelse: 4. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021