

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alfacalcidol Strides 0,25 mikrogram myke kapsler
Alfacalcidol Strides 0,5 mikrogram myke kapsler
Alfacalcidol Strides 1 mikrogram myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alfacalcidol Strides 0,25 mikrogram myk kapsel: Hver myke kapsel inneholder 0,25 mikrogram alfakalsidol.
Alfacalcidol Strides 0,5 mikrogram myk kapsel: Hver myke kapsel inneholder 0,5 mikrogram alfakalsidol.
Alfacalcidol Strides 1 mikrogram myk kapsel: Hver myke kapsel inneholder 1,0 mikrogram alfakalsidol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver myke kapsel inneholder 98,7 mg jordnøttolje (peanøttolje), 1,0 mg vannfri etanol og 10 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Myk kapsel

Alfacalcidol Strides 0,25 mikrogram: Ovale, myke gelatinkapsler med rødbrun farge som inneholder en lysegul, klar, oljeaktig væske. Størrelsen er omtrent 10,4 mm x 5,6 mm
Alfacalcidol Strides 0,5 mikrogram: Ovale, myke gelatinkapsler med lyserosa farge som inneholder en lysegul, klar, oljeaktig væske. Størrelsen er omtrent 10,4 mm x 5,6 mm
Alfacalcidol Strides 1 mikrogram: Ovale, myke gelatinkapsler med blekgul farge som inneholder en lysegul, klar, oljeaktig væske. Størrelsen er omtrent 10,4 mm x 5,6 mm

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alfacalcidol Strides er indisert til barn over 6 år, ungdom og voksne

Alfacalcidol Strides er indisert ved følgende tilstander der det er en forstyrrelse av kalsiummetabolismen på grunn av nedsatt 1alfa-hydroksylering av 25-hydroksyvitamin D:

- a) Nyreosteodystrofi og sekundær hyperparathyroidisme på grunn av nedsatt nyrefunksjon
- b) Hypoparatyreoidisme
- c) Rakitt og osteomalasi med pseudo-mangel (D-avhengig)
- d) Hypofosfatemisk vitamin D-resistent rakitt og osteomalasi

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Innledende dose for alle indikasjoner:

Voksne: 0,25–0,50 mikrogram/dag

Dosering hos eldre: 0,25–0,50 mikrogram/dag
Barn over 6 år og over 20 kg kroppsvekt: 0,25–0,50 mikrogram/dag

Dosen av Alfacalcidol Strides skal justeres deretter for å unngå hyperkalsemi i henhold til den biokjemiske responsen. Tegn på respons inkluderer plasmanivåer av kalsium (ideelt korrigert for proteinbinding), alkalisk fosfatase, fosfat og fosfat-kalsiumforbindelser, paratyreoidahormon, samt radiografiske og histologiske undersøkelser.

Plasmanivåene skal initielt måles ved ukentlige intervaller. Den daglige dosen av Alfacalcidol Strides kan økes i trinn på 0,25–0,50 mikrogram. Når dosen er fastsatt, skal plasmanivåene av kalsium, fosfat, magnesium og kreatinin måles hver 2.–4. uke.

Hvis det er biologisk eller radiografisk tegn på beintilheling (og hos pasienter med hypoparathyroidisme når normale plasmanivåer er oppnådd), økes dosen generelt. Vedlikeholdsdoser er generelt i området 0,25–1 mikrogram daglig. Hvis hyperkalsemi forekommer, skal Alfacalcidol Strides stoppes inntil plasmakalsium går tilbake til normalt (omtrent 1 uke), deretter startes opp igjen ved halvparten av den forrige dosen.

Startdosen på Alfacalcidol Strides er lignende hos barn over 6 år, voksne og eldre. Andre formuleringer er tilgjengelige i tilfelle en dosering på mindre enn 0,25 mikrogram må administreres.

(a) Nyreosteodystrofi og sekundær hyperparathyroidisme på grunn av nedsatt nyrefunksjon:

Før og under behandlingen med Alfacalcidol Strides skal fosfatbindende stoffer vurderes for å forhindre hyperfosfatemi. Det er spesielt viktig å foreta hyppige målinger av plasmakalsium hos pasienter med kronisk nyresvikt, da forlenget hyperkalsemi kan forverre reduksjonen av nyrefunksjonen.

(b) Hypoparathyroidisme:

Alvorlig hypokalsemi korrigeres hurtigere med høyere doser av Alfacalcidol Strides (f.eks. 3–5 mikrogram) sammen med kalsiumtillegg.

(c) Rakitt og osteomalasi med pseudo-mangel (D-avhengig):

For behandling tilrådes 0,5–2,0 mikrogram/dag. Alfakalsidol skal være en del av en behandling som inkluderer D-vitamin, 25(OH) D-vitamin og 1alfa(OH) D-vitamin.

(d) Hypofosfatemisk vitamin D-resistent rakitt og osteomalasi:

Verken store doser av provitamin D eller fosfattillegg er helt tilfredsstillende. Behandling med alfakalsidol (1–3 mikrogram/dag) lindrer eventuell myopati hurtig og øker kalsium- og fosfatretensjonen. Fosfattillegg kan også være nødvendig hos noen pasienter.

Pediatrisk populasjon

Ikke beregnet til bruk hos barn under 6 år og ≤ 20 kg. Små barn er kanskje ikke i stand til å svelge kapselen, og en alternativ legemiddelform, f.eks. orale dråper, skal vurderes.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Kapselen skal ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter, soya eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tegn på vitamin D-toksisitet.

Hyperkalsemi, hyperfosfatemi (unntatt den for hypoparatyreoidisme), hypermagnesemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I løpet av behandlingen med Alfacalcidol Strides skal serumkalsium- og serumfosfatnivåer overvåkes regelmessig, spesielt hos barn, pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter som mottar høye doser. PTH, alkaliske fosfataser, kreatinin, kalsiuri (hos pasienter som ikke er på dialyse) og fosfokalsiske forbindelser skal overvåkes hvis klinisk indisert.

Gjennomføringen av behandlingen krever regelmessig overvåkning (ukentlig i begynnelsen) av kalsium- og fosfatnivåene for å kontrollere kalsium-fosfatforbindelser.

Overvåkning vil være hyppigere:

- i perioden for fastsetting av den nyttige dosen,
- og når effekten av behandlingen fører til en reduksjon i alkaliske fosfataser eller en tydelig radiologisk forbedring. Dosene som kreves til behandling av beinsykdommer, må deretter generelt reduseres.

Alfacalcidol Strides skal brukes med forsiktighet hos:

- pasienter som behandles med kardioaktive glykosider eller digitalis, da hyperkalsemi kan føre til arytmi hos slike pasienter (se pkt. 4.5).
- pasienter med nefrolitiase.

Hyperkalsemi kan forekomme hos pasienter som behandles med Alfacalcidol Strides, de tidlige symptomene er som følger:

- polyuri
- metallisk smak
- anoreksi, polydipsi
- tørr munn, kvalme, oppkast, forstoppelse og diaré
- muskel- og beinsmerter
- svakhet og fatigue
- svetting
- hypertensjon
- døsighet, svimmelhet og hodepine

I tilfelle hyperkalsemi sekundært for administreringen av vitamin D, øker samtidig bruk av digitale glykosider risikoen for hjerterytmie (se pkt. 4.5).

I alle tilfeller skal innledende hyperkalsemi, hyperfosfatemi og hyperkalsiuri unngås.

Forlenget hyperkalsemi kan forverre aterosklerose og hjerteklaffsklerose eller nefrolitiase, og skal derfor unngås ved bruk av Alfacalcidol Strides hos slike pasienter. Midlertidig eller langvarig nedsatt nyrefunksjon har blitt observert. Alfakalsidol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kalsifiseringer i lungene, da dette kan føre til hjertesykdom.

Hyperkalsemi i forbindelse med hyperfosfatemi øker risikoen for metastatiske kalsifiseringer. I sykdommer der hyperfosfatemi kan forekomme, f.eks. nedsatt nyrefunksjon, eller hos pasienter med nyreosteodystrofi eller med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, skal fosfatbindende stoffer brukes.

Alfakalsidol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med granulomatøse sykdommer som sarkoidose, der følsomheten for vitamin D er økt på grunn av økt hydroksyleringsaktivitet.

Pasienter med relativt høye initielle plasmanivåer av kalsium kan ha autonom hyperparatyreoidisme, ofte ikke responsiv til Alfacalcidol Strides. Andre terapeutiske tiltak kan være indisert.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder jordnøttolje (peanøttolje) og lecitin (soyalecitin). Ved allergi mot peanøtter eller soya bør dette legemidlet ikke brukes..

Dette legemidlet inneholder 10 mg sorbitol (E 420) per kapsel .

Dette legemidlet inneholder 1 mg etanol (alkohol) per kapsel. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalte forbindelser

Vitamin D eller dets analoger i farmakologiske doser og kalsium eller kalsiumholdige preparater skal ikke gis samtidig med alfakalsidol på grunn av muligheten for tilleggseffekter og økt risiko for hyperkalsemi.

Magnesiumbaserte antacider og laksativer skal ikke brukes under behandling med alfakalsidol på grunn av økt risiko for hypermagnesemi.

Kombinasjoner som er underlagt forholdsregler for bruk

Hyperkalsemi hos pasienter som tar digitalispreparater, kan presipitere hjertearytmier. Pasienter som tar digitalis i kombinasjon med alfakalsidol, skal derfor overvåkes nøye.

Pasienter som tar barbiturater eller antikonvulsiva, kan ha behov for større doser av alfakalsidol for å gi ønsket virkning grunnet induksjon av leverdetoksifiseringsenzymmer.

Brukes med forsiktighet hos pasienter som blir behandlet med tiaziddiuretika, da disse kan ha en økt risiko for å utvikle hyperkalsemi.

Samtidig oral administrering av gallesyreadditiver, som kolestyramin, kolestipol, sukralfat, aluminiumhydroksid og aluminiumsbaserte antacider, kan redusere tarmabsorpsjon av orale alfakalsidolformuleringer. Alfacalcidol Strides skal administreres minst 1 time før, eller 4 til 6 timer etter inntak av gallesyreadditiver for å minimere den potensielle risikoen for interaksjon.

Forbindelser som skal tas hensyn til

Orlistat reduserer absorpsjonen av vitamin D.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen relevante data på bruk av alfakalsidol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Det skal utvises forsiktighet ved forskrivning til gravide kvinner, da hyperkalsemi under graviditet kan gi medfødte forstyrrelser hos barnet.

Alfakalsidol skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Alfakalsidol skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Alfacalcidol Strides skal avsluttes/avstås fra.

Diende spedbarn med mødre som mottar alfakalsidol, skal overvåkes nøye for hyperkalsemi.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig for bruk av alfakalsidol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Alfacalcidol Strides har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienten skal imidlertid være klar over at svimmelhet kan forekomme under behandlingen og skal tas

hensyn til ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Beregningen av bivirkningsfrekvensen er basert på en samlet analyse av data fra kliniske studier og spontan rapportering.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er ulike hudreaksjoner, slik som pruritus og utslett, hyperkalsemi, gastrointestinale smerter/ubehag og hyperfosfatemi.

Nyresvikt har blitt rapportert etter markedsføring.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA-organklasser (SOC), og de enkelte bivirkningene som er hyppigst rapportert listes opp først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige $\geq 1/10$
Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne $< 1/10\,000$

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	Hyperkalsemi Hyperfosfatemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Forvirrelsestilstand
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige:	Hodepine
Sjeldne:	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Magesmerter og ubehag
Mindre vanlige:	Diaré Oppkast Forstoppelse Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett* Pruritus *Ulike typer av utslett, slik som erytematøst, makulopapulært og pustulært.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Hyperkalsiuri
Mindre vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) Nefrolitiase/nefrokalosose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Fatigue/asteni/ubehag Kalsinose

Pediatrisk populasjon

Den observerte sikkerhetsprofilen er lignende hos barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet 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

Hyperkalsemi behandles ved å stoppe administreringen av Alfacalcidol Strides. For høyt inntak av vitamin D kan føre til utvikling av hyperkalsemi.

Symptomer på overdose kan være tretthet, kvalme, oppkast, polyuri og hodepine. Hvis det forekommer mild hyperkalsemi, kan dette korrigeres hurtig ved å stoppe behandlingen; normaliseringen av kalsemi tar omtrent én uke.

I alvorlige tilfeller av hyperkalsemi må pasienten innlegges på sykehus ved en intensivavdeling. Generelle støttetiltak skal gjennomføres. Hold pasienten godt hydrert ved i.v.-infusjon av saltvannsløsning (forsert diurese), mål elektrolytter, kalsium og nyrefunksjonsindekser, og vurder elektrokardiografiske uregelmessigheter, spesielt hos pasienter på digitalis. Mer spesifikt skal behandling med glukokortikosteroider, sløymefdiuretika, bifosfonater, kalsitonin og til slutt hemodialyse med lavt kalsiuminnhold vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vitaminer, vitamin D og analoger, ATC-kode: A11CC03

Virkningsmekanisme

Alfakalsidol gjennomgår hurtig hepatisk konvertering til 1,25-dihydroksyvitamin D₃, vitamin D₃-metabolitten som virker som en regulator av kalsium- og fosfatmetabolisme. På grunn av denne hurtige konverteringen er de terapeutiske fordelene med alfa D₃ (alfakalsidol) praktisk talt de samme som for 1,25-dihydroksyvitamin D₃. Hovedvirkningene er å øke sirkulerende 1,25-dihydroksyvitamin D₃-nivåer og dermed øke tarmabsorpsjon av kalsium og fosfat, fremme beinmineralisering, redusere plasmanivåene av paratyreoidahormon, samt redusere beinresorpsjon, med lindring av bein- og muskelsmerter.

Nedsatt 1alfa-hydroksylering i nyrene reduserer endogen 1,25-dihydroksyvitamin D-produksjon. I nyrene stimulerer alfakalsidol tubulær reabsorpsjon av kalsium og fosfat. Dette bidrar til forstyrrelser i mineralmetabolismen som finnes ved ulike sykdommer, inkludert nyrebeinsykdom, hypoparatyreoidisme og vitamin D -avhengig rakitt. Disse sykdommene, som krever høye doser av provitamin D for korrigering, vil respondere på små doser av Alfacalcidol Strides.

Farmakodynamiske effekter

Forsinkelsen i respons og den høye doseringen som kreves ved behandling av disse sykdommene med provitamin D, gjør dosejustering vanskelig. Dette kan føre til uforutsigbar hyperkalsemi, som kan ta flere uker eller måneder å reversere. Den store fordelene med Alfacalcidol Strides er den hurtige responsdebuten, slik at det er mulig med en mer nøyaktig titrering av doseringen. Hvis det skulle oppstå utilsiktet hyperkalsemi, kan det reverseres i løpet av få dager etter at behandlingen stoppes.

Hos pasienter med nyresvikt førte 1–5 mikrogram/dag av 1alfa-hydroksyvitamin D (1alfa-OHD₃) til økt kalsium- og fosfatabsorpsjon i tarmen på en doserelatert måte. Denne virkningen ble observert innen 3 dager etter oppstart av legemidlet og kunne følgende reverseres innen 3 dager etter seponering.

Pasienter med kronisk nyresvikt har vist økte nivåer av kalsium i serum innen 5 dager etter mottak av 1alfa-OHD₃ i en dose på 0,5–1 mikrogram/dag. Etter som serumkalsium økte, ble PTH-nivåer og alkalisk fosfatase redusert i retning av det normale.

De farmakodynamiske egenskapene til alfa-kalsidol ligner de for kalsitriol hvor alfacalcidol er synteseforløperen til kalsitriol. Kalsitriol fremmer dermed retensjonen av kalsium, fosfat og magnesium i kroppen, slik at det oppstår en økning av disse ionene i plasma. Denne økningen blir stadig viktigere etter som nyrefunksjonen reduseres, da alle disse ionene først filtreres for utskilling i urinen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Alfa-kalsidol absorberes passivt og nesten fullstendig i tynntarmen. 1-alfa-OHD₃ produserte også økninger av uorganisk fosfat i plasma på grunn av økt tarmabsorpsjon og nyretubulær reabsorpsjon. Denne siste effekten er et resultat av PTH-suppresjon av 1-alfa-OHD₃. Legemidlets virkning på kalsium var omtrent den dobbelte av virkningen på fosfatabsorpsjon.

Biotransformasjon

Alfa-kalsidol konverteres hurtig i leveren til 1,25-dihydroksyvitamin D. Dette er vitamin D-metabolitten som virker som en regulator av kalsium- og fosfatmetabolismen. Siden denne konverteringen skjer hurtig, er de kliniske virkningene av Alfa-kalsidol Strides og 1,25-dihydroksyvitamin D svært like.

Eliminasjon

Halveringstiden til alfa-kalsidol er omtrent 4 timer. Den farmakologiske effekten er 3–5 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Den ikke-kliniske toksisiteten til alfa-kalsidol tilskrives den kjente vitamin D-effekten til kalsitriol på kalsiumhomeostase, som kjennetegnes av hyperkalsemi, hyperkalsiuri og til slutt bløtvevskalsifisering.

Gentoksisitet

Alfa-kalsidol er ikke gentoksisk.

Reproduksjonstoksitet

Ingen spesifikke virkninger av alfa-kalsidol på fertilitet eller atferd hos avkom ble observert hos rotter og kaniner. Når det gjelder embryo-føtal utvikling, ble føtal toksisitet (tap etter implantering, lavere kullstørrelse og lavere vekt på avkom) observert ved doser som var høye nok til å forårsake toksisitet hos morydrene. Høye doser av vitamin D er kjent for å være teratogene hos forsøksdyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselkjerne

Sitronsyre, vannfri (E 330)
Tokoferol, helracemisk, alfa (E 307)
Propylgallat (E 310)
Etanol, vannfri
Jordnøttolje, rensset

Kapselskall

Gelatin (E 441)
Glyserol (E 422)
Sorbitol, flytende, delvis dehydrert (E 420)
Triglyserider av middels kjedelengde
Lecitin (soyalecitin)
Titandioksid (E 171)

Jernoksid, rød (E 172) – kun i kapsler på 0,25 mikrogram og 0,5 mikrogram
Jernoksid, svart (E 172) – kun i kapsler på 0,25 mikrogram
Jernoksid, gul (E 172) – kun i kapsler på 1 mikrogram

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, ugjennomsiktig HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig HDPE-skrulokk og induksjonsforsegling:
30 og 50 kapsler

Hvit, ugjennomsiktig HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig PP-skrulokk og induksjonsforsegling: 90 og
100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Strides Nordic ApS
Dronningens Tværgade 9, sal3
DK-130 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,25 mikrogram: 19-12844

0,5 mikrogram: 19-12845

1 mikrogram: 19-12846

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

21.11.2023