

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calcigran Forte 500 mg/400 IE tyggetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tyggetablett inneholder:

Kalsiumkarbonat tilsvarende 500 mg kalsium.

Kolekalsiferolkonsentrat (pulverform) tilsvarende 400 IE (10 mikrogram) kolekalsiferol (vitamin D₃).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

En tyggetablett inneholder, 44,3 mg isomalt (E953), 0,8 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetabletter

Rund, hvit, udrasjert og konveks tablett på 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 2 ganger 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. Tyggetabletten 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 ml/min/1,73 m²)
- 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 også monitoreres med serumkreatininmålinger. Monitorering 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 serumkalsiumnivået og nyrefunksjonen overvåkes.

Calcigran Forte skal brukes med forsiktighet hos pasienter med sarkoidose pga. 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 ikke brukes hos immobiliserte pasienter med osteoporose pga. 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 tas minst 1 time før inntak av Calcigran Forte på grunn av risiko for redusert absorpsjon.

Levotyroksins effekt kan reduseres ved samtidig inntak av kalsium på grunn av nedsatt

levotyroksinabsorpsjon. Administrasjon av kalsium og levotyroksin bør skje 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 minst to 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 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 går over 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 og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene listet nedenfor er oppgitt etter forekomst i frekvens og organklasser. Frekvensene er definert som: mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) 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). Ses vanligvis bare ved overdosering (se pkt. 4.9).

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne: Obstipasjon, dyspepsi, oppblåsthet, 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, obstipasjon, magesmerter, muskelsvekkelse, tretthet, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, smerter i benvev, nefrokalsinose, nyresten og i alvorlige tilfeller hjertearytmier. 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 i hovedsak symptomatisk og støttende. Behandlingen med kalsium og vitamin D må opphøre. Behandling med tiaziddiuretika og hjerteglykosider må også opphøre (se pkt. 4.5). Magetømming 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 2 tabletter av 500 mg kalsium og 400 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-blind, 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=1127) (p≤0,02).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kalsium

Absorpsjon: Mengden av kalsium som absorberes via gastrointestinaltraktus 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 ekstracellulærvæskene. Ca. 50 % av det totale kalsiuminnholdet i blodet er i fysiologisk aktiv ionisert form og ca. 10 % er kompleksbundet til citrat, fosfat eller andre anioner. De resterende 40 % er proteinbundet, hovedsakelig til albumin.

Eliminasjon: 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-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

Alfa-tokoferol (racemisk)

Sakkarose

Modifisert stivelse

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 blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tyggetablettene pakkes i:

HDPE tablettbeholder med HDPE-skrulokk

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

Blister (PVC/PE/PVdC/Al).

Pakningsstørrelser: 20, 30, 50 x 1 (endose), 50, 60, 90, 100, 120, 168 og 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

97-1657

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 1998

Dato for siste fornyelse: 28.06.2017

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021