

10. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alfacalcidol "Strides", bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

28718

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alfacalcidol "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

0,25 mikrogram

Hver kapsel indeholder 0,25 mikrogram alfacalcidol.

0,5 mikrogram

Hver kapsel indeholder 0,5 mikrogram alfacalcidol.

1 mikrogram

Hver kapsel indeholder 1 mikrogram alfacalcidol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder 98,7 mg arachidolie (jordnøddeolie), 1 mg vandfri ethanol, 10 mg sorbitol og spor af sojalecithin

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

0,25 mikrogram

Rødbrune, ovale, bløde gelatinekapsler, der indeholder en klar, olieagtig væske.

0,5 mikrogram

Lyserøde, ovale, bløde gelatinekapsler, der indeholder en klar, olieagtig væske.

1 mikrogram

Lysegule, ovale, bløde gelatinekapsler, der indeholder en klar, olieagtig væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alfacalcidol "Strides" er indiceret til tilstande, hvor der er forstyrrelser i calciummetabolismen på grund af nedsat 1-α-hydroxylering, f.eks. på grund af nedsat nyrefunktion. De vigtigste indikationer er:

a) Renal osteodystrofi

b) Hyperparathyreoidisme (med knoglesygdom)

c) Hypoparathyreoidisme

d) Ernærings- og malabsorptionsrelateret rakitis og osteomalaci

e) Rakitis og osteomalaci på grund af pseudo-mangel (D-afhængig)

f) Hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rakitis og osteomalaci

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Startdosis til alle indikationer

Børn fra 6 år og under 20 kg legemsvægt: 0,05 mikrogram/kg/dag

Voksne og børn ≥ 20 kg legemsvægt: 1 mikrogram/dag

Ældre: 0,5 mikrogram/dag

Herefter bør dosen af Alfacalcidol "Strides" justeres i henhold til det biokemiske respons for at undgå hypercalcæmi. Responsindikatorer omfatter plasmaniveauer af calcium (ideelt korrigeret for proteinbinding), basisk fosfatase, parathyroideahormon samt røntgen- og histologiundersøgelser.

I starten bør plasmaniveauerne måles hver uge. Den daglige dosis af Alfacalcidol "Strides" kan øges i trin af 0,25-0,5 mikrogram. Når dosen er fastlagt, bør plasmaniveauerne af calcium, fosfor og kreatinin måles hver 2. til 4. uge.

De fleste voksne patienter responderer på doser mellem 1 og 3 mikrogram om dagen. Når der er biokemisk eller røntgenologisk evidens for knogleheling (og når plasmacalcium-niveauet er normaliseret hos patienter med hypoparathyroidisme), kan dosis generelt nedsættes. Vedligeholdelsesdoser ligger generelt i området 0,25 til 1 mikrogram om dagen. Hvis der opstår hypercalcæmi, bør Alfacalcidol "Strides" seponeres, indtil plasmacalcium normaliseres (cirka en uge) og derefter genoptages med halvdelen af den foregående dosis.

(a) Renal knoglesygdom

Patienter med relativt høje initiale plasmaniveauer kan have autonom hyperparathyreoidisme, som i mange tilfælde ikke responderer på Alfacalcidol "Strides". Det kan være nødvendigt med andre terapeutiske tiltag.

Det bør overvejes at give fosfatbindende midler før og under behandlingen med Alfacalcidol "Strides" for at forebygge hyperfosfatæmi. Det er især vigtigt at foretage hyppige målinger af plasmacalcium hos patienter med kronisk nyresvigt, idet langvarig hypercalcæmi kan forværre nedsat nyrefunktion.

(b) Hyperparathyreoidisme

Hos patienter med primær eller tertiær hyperparathyreoidisme, der skal have foretaget parathyreoidektomi, giver præoperativ behandling med Alfacalcidol "Strides" i 2-3 uger lindring af knoglesmerter og myopati uden at forværre præoperativ hypercalcæmi. For at reducere postoperativ hypocalcæmi bør Alfacalcidol "Strides" seponeres, indtil plasmaniveauerne af basisk fosfatase falder til normalniveauet, eller indtil hypercalcæmi indtræder.

c) Hypoparathyreoidisme

I modsætning til responset på moderstoffet af vitamin D bliver lave plasmacalciumniveauer genoprettet til normalniveauet relativt hurtigt med Alfacalcidol "Strides". Svær hypocalcæmi korrigeres hurtigere med høje doser af Alfacalcidol "Strides" (f.eks. 3-5 mikrogram) sammen med calciumtilskud.

d) Ernærings- og malabsorptionsrelateret rakitis og osteomalaci

Ernæringsrelateret rakitis og osteomalaci kan kureres hurtigt med Alfacalcidol "Strides". Malabsorptionsrelateret osteomalaci (der responderer på høje intramuskulære eller intravenøse doser af moderstoffet af vitamin D) vil respondere på små doser af Alfacalcidol "Strides".

e) Rakitis og osteomalaci på grund af pseudo-mangel (D-afhængig)

Selvom det ville være påkrævet med høje doser af moderstoffet af vitamin D, er de effektive doser af Alfacalcidol "Strides" de samme som dem, der skal til for at helbrede rakitis og osteomalaci forårsaget af mangel på vitamin D i kosten.

f) Hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rakitis og osteomalaci

Hverken høje doser af moderstoffet af vitamin D eller fosfattilskud er fuldstændigt tilfredsstillende. Behandling med normale doser af Alfacalcidol "Strides" lindrer hurtigt myopati, når det er til stede, og øger calcium- og fosfatretention. Det kan også være nødvendigt med fosfattilskud hos visse patienter.

**Administration**

Oral.

De bløde kapsler skal sluges hele med tilstrækkelig mængde væske

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, arachidolie (jordnødolie), soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hyperkalcæmi, metastatisk kalcifikation.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Monitorering

Serumcalcium- og serumfosfat og kreatininniveauer bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen med Alfacalcidol "Strides", især hos børn, patienter med nyreinsufficiens og patienter, der får høje doser. PTH, alkalisk phosphatase og calciumfosfater bør monitoreres som klinisk indiceret.

*Hyperkalcæmi*

Der kan opstå hypercalcæmi hos patienter i behandling med Alfacalcidol "Strides". Patienter bør af denne årsag informeres om de kliniske symptomer, der er forbundet med hyperkalcæmi (se pkt. 4.8).

I tilfælde af hypercalcæmi bør behandlingen med Alfacalcidol "Strides" stoppes, indtil serumcalciumkoncentrationerne normaliseres, hvilket normalt varer omkring en uge. Herefter kan Alfacalcidol "Strides" genoptages med halvdelen af den seneste anvendte dosis under monitorering af calciumniveauerne.

Længerevarende hyperkalcæmi kan forværre arteriosclerose, sclerose i hjerteklapper og nefrolitiasis, og derfor bør længerevarende hyperkalcæmi undgås under behandling af disse patienter med Alfacalcidol "Strides". Der er observeret forbigående eller tilmed langvarig forværring af nyrefunktionen. Alfacalcidol "Strides" bør også anvendes med forsigtighed hos patienter, der har kalcifikation af lungevæv, da det kan føre til hjertesygdomme.

*Nyrer*

Der kan anvendes et fosfatbindende middel sammen med alfacalcidol hos patienter med renal knoglesygdom eller svær nyreinsufficiens for at forhindre forøget serumfosfat og risiko for metastatisk kalcifikation.

*Granulomatøse sygdomme*

Alfacalcidol "Strides" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med granulomatøse sygdomme, som f.eks. sarcoidose, hvor sensitiviteten over for D-vitamin er forøget på grund af forøget hydroxyleringsaktivitet.

*Fructoseintolerans*

Dette lægemiddel indeholder sorbitol som hjælpestof, og patienter med sjældne arvelige problemer med fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 1 mg alkohol (ethanol) pr. blød kapsel, svarende til 1 % (w/w). Mængden af alkohol (ethanol) i en blød kapsel af dette lægemiddel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin. Den lille mængde alkohol i dette lægemiddel har ingen mærkbare virkninger.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Digitalisglykosider

Hvis der anvendes digitalisglykosider ved samtidig forekomst af hyperkalcæmi, der skyldes administration af D-vitamin, øges risikoen for hjertearytmier og er derfor kontraindiceret.

Patienter, der tager digitalis og alfacalcidol samtidigt, bør monitoreres hyppigt med EKG og måling af plasmaniveau af digitalisglykosider og calcium.

Thiaziddiuretika og calciumholdige præparater

Anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med thiaziddiuretika eller calciumholdige præparater, da de kan have en øget risiko for at udvikle hypercalcæmi. Calciumniveauerne bør monitoreres.

Andre vitamin D-holdige præparationer

Vitamin D eller dets analoger må ikke gives samtidigt med alfacalcidol, da det kan øge risikoen for hyperkalcæmi.

Antikonvulsiver

Patienter, der tager barbiturater eller antikonvulsiver, kan have behov for større doser Alfacalcidol "Strides" for at opnå den ønskede effekt på grund af induktion af hepatiske detoksifikationsenzymer.

Magnesiumholdige antacida

Der bør ikke anvendes magnesiumbaserede antacida og laksantia under behandlingen med alfacalcidol, da der er en øget risiko for hypermagnesiæmi.

Aluminiumholdige præparater

Alfacalcidol "Strides" kan øge serumkoncentrationen af aluminium. Patienter, der tager aluminiumholdige præparater (f.eks. aluminiumhydroxid, sucralfat) bør monitoreres for tegn på aluminiumrelateret toxicitet.

Galdesyrebindende lægemidler

Samtidig oral administration af galdesyrebindende læge, som f.eks. colestyramin, kan nedsætte tarmabsorptionen af den orale formulering af Alfacalcidol "Strides". Alfacalcidol "Strides" bør administreres mindst 1 time før, eller 4 til 6 timer efter, indtagelsen af galdesyrebindende lægemidler for at minimere den mulige risiko for interaktion.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af alfacalcidol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

Alfacalcidol "Strides" er derfor ikke anbefalet under graviditet eller hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke bruger antikonception.

Amning

Selvom det ikke er fastslået, er det sandsynligt, at der findes øgede mængder 1,25-dihydroxy­vitamin D i modermælken hos ammende kvinder, der behandles med Alfacalcidol "Strides". Det kan muligvis påvirke spædbarnets calciummetabolisme.

Spædbørn, der har været ammet, og hvis mødre behandles med alfacalcidol, bør overvåges nøje for hyperkalcæmi.

Fertilitet

Der er ingen kliniske studier af effekten af alfacalcidol på fertilitet. Et præklinisk studie viste ingen effekt på fertiliteten hos rotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Alfacalcidol "Strides" påvirker ikke eller kun i ubetydelig direkte grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Men patienter der lider af svimmelhed of forvirret tilstand på grund af Alfacalcidol bør ikke køre eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Estimering af bivirkningernes hyppighed er baseret på en samlet dataanalyse fra kliniske forsøg og spontan indrapportering.

De hyppigst indberettede bivirkninger er hudreaktioner, såsom pruritus og udslæt, hyperkalcæmi, gastrointestinale smerter/ubehag samt hyperfosfatæmi. Symptomer på hyperkalcæmi er hovedpine, svaghed, anoreksi, vægttab, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, polyuri, polydipsi samt muskel- og knoglesmerter og metallisk smag i munden.

Der er indberettet om nyresvigt efter markedsføringen.

Bivirkningerne angives i henhold til MedDRA systemorganklasser, og de individuelle bivirkninger angives med de hyppigst indberettede først.

Meget almindelig ≥1/10

Almindelig ≥1/100 til < 1/10

Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100

Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000

Meget sjælden <1/10.000

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Almindelig | Hyperkalcæmi  Hyperfosfatæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Ikke almindelig | Forvirret tilstand |
| **Nervesystemet** | |
| Ikke almindelig | Hovedpine |
| Sjælden | Svimmelhed |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Mavesmerter og ubehag |
| Ikke almindelig | Diarré  Opkastning  Obstipation  Kvalme |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig | Udslæt\*  Pruritus  \*Forskelliges typer udslæt, såsom erytematøs, makulopapuløst og pustuløs er blevet indberettede. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke almindelig | Myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig | Hypercalciuri |
| Ikke almindelig | Nefrolitiasis/nefrokalcinose |
|  | Nyreinsufficiens (herunder akut nyresvigt) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig | Træthed/asteni/utilpashed  Calcinosis |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

For stort indtag af Alfacalcidol "Strides" kan føre til udvikling af hyperkalcæmi. Denne virkning reverseres dog hurtigt efter seponering.

Symptomer på overdosering af Alfacalcidol "Strides" er anoreksi, udmattelse, kvalme og opkastning, diarré, forstoppelse, vægttab, polyuri, svedtendens, hovedpine, tørst, svimmelhed og forhøjede koncentrationer af calcium og fosfat i plasma og urin.

I tilfælde af svær hypercalcæmi bør der iværksættes almene understøttende tiltag. Patienten skal holdes velhydreret via i.v. infusion af saltvand (forceret diurese), måling af elektrolytter, calcium og nyrefunktionstal, vurdering af elektrokardiografiske abnormiteter, især hos patienter, der får digitalis. Mere specifikt bør det overvejes at give behandling med glukokortikosteroider, loop-diuretika, bisphosphonater, calcitonin og i sidste instans hæmodialyse med lavt calciumindhold.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vitamin D og analoger, ATC-kode: A11CC03.

Klinisk virkning og sikkerhed

Nedsat 1α-hydroxylering via nyrerne reducerer den endogene produktion af 1,25- dihydroxyvitamin D. Dette er medvirkende til de forstyrrelser i mineralmetabolismen, der ses ved adskillige forstyrrelser, herunder renal knoglesygdom, hypoparathyreoidisme og vitamin D-afhængig rakitis. Disse forstyrrelser, der kræver høje doser af moderstoffet af vitamin D for at blive korrigeret, responderer på små doser af Alfacalcidol "Strides".

Det forsinkede respons og den høje dosering, der er nødvendig ved behandling af disse forstyrrelser med moderstoffet af vitamin D besværliggør dosisjustering. Dette kan resultere i uforudsigelig hypercalcæmi, som det kan tage uger eller måneder at reversere. Den vigtigste fordel ved Alfacalcidol "Strides" er det hurtige respons, som gør det muligt at foretage en mere præcis dosistitrering. I tilfælde af utilsigtet hypercalcæmi kan dette reverseres i løbet af nogle dage ved at stoppe behandlingen.

Hos patienter med nyresvigt øgede 1-5 mikrogram 1α-hydroxy D-vitamin (1α-OHD3) om dagen den intestinale absorption af calcium og fosfor på dosisrelateret manér. Denne virkning blev set i løbet af 3 dage efter opstart af lægemidlet, og ligeledes blev den reverseret i løbet af 3 dage efter seponering.

Patienter med kronisk nyresvigt har udvist øget serumcalciumniveau i løbet af 5 dage efter indgivelse af 1α-OHD3 i en dosis på 0,5-1,0 mikrogram/dag. Mens serumcalcium steg, faldt niveauerne af PTH og basisk fosfatase mod normalen.

Hos patienter med ernæringsrelateret osteomalaci blev der set stigninger i calciumabsorptionen i løbet af 6 timer efter oral indgivelse af 1 µg 1α-OHD3, og den toppede som regel efter 24 timer. 1α-OHD3 medførte også stigninger i plasmakoncentrationen af uorganisk fosfor på grund af øget intestinal absorption og re-absorption i de renale tubuli. Sidstnævnte virkning er et resultat af PTH-suppression via 1α-OHD3. Lægemidlets virkning på calcium var cirka dobbelt så stor som virkningen på absorptionen af fosfor.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Alfacalcidol absorberes passivt og næsten fuldstændigt i tyndtarmen.

Biotransformation

Alfacalcidol omdannes hurtigt i leveren til 1,25-dihydroxy vitamin D. Det er D-vitaminets metabolit, der agerer regulator for calcium- og fosfatmetabolismen. Da denne omdannelse er hurtig, er de kliniske virkninger af Alfacalcidol "Strides" og 1,25-dihydroxy vitamin D meget ens.

Farmokokinetiske/farmokodynamiske forhold

Halveringstiden for alfacalcidol er ca. 4 timer. Den farmakologiske effekt er 3-5 dage.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kronisk toksicitet

Den ikke-kliniske toksicitet af alfacalcidol tilskrives den kendte vitamin D-virkning af calcitriol på calciumhomeostasen, som er kendetegnet ved hypercalcæmi, hypercalciuri og på længere sigt vævsforkalkning.

Genotoksicitet

Alfacalcidol er ikke genotoksisk.

Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke set nogen specifikke virkninger af alfacalcidol på fertiliteten eller adfærden hos afkommet hos rotter og kaniner. Hvad angik den embryoføtale udvikling, blev der set føtal toksicitet (postimplantationstab, mindre kuldstørrelse og lavere vægt hos ungerne) efter doser, der var høje nok til at forårsage toksicitet hos fostrene. Høje doser af vitamin D vides at være teratogene hos forsøgsdyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyre, vandfri

All-rac-α-Tocopherol

Propylgallat

Ethanol, vandfri

Jordnødolie, hydrogeneret

Kapselskal

Gelatineglycerol

Anidrisorb

Renset vand

Mellemkædetriglycerid

Lecithin (sojalecithin)

Farvestoffer

0,25 mikrogram: Titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

0,5 mikrogram: Titandioxid (E171) og rød jernoxid (E172).

1 mikrogram: Titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med hvidt, uigennemsigtigt HDPE-skruelåg og induktionsforsegling.

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

Themistokli Dervi, 3

Julia House, 1st floor

1066 Nicosia

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,25 mikrogram: 52167

0,5 mikrogram: 52168

1 mikrogram: 52169

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. august 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. november 2023