

**PRODUKTRESUMÉ**

for

**Alfacalcidol "Strides", bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**  
28718

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Alfacalcidol "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Alfacalcidol "Strides" 0,25 mikrogram

Hver blød kapsel indeholder 0,25 mikrogram alfacalcidol.

Alfacalcidol "Strides" 0,5 mikrogram

Hver blød kapsel indeholder 0,5 mikrogram alfacalcidol.

Alfacalcidol "Strides" 1,0 mikrogram

Hver blød kapsel indeholder 1 mikrogram alfacalcidol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Alfacalcidol "Strides" 0,25 mikrogram: Hver blød kapsel indeholder 98,7 mg arachidolie (jordnødolie).

Alfacalcidol "Strides" 0,5 mikrogram: Hver blød kapsel indeholder 98,7 mg arachidolie (jordnødolie).

Alfacalcidol "Strides" 1 mikrogram: Hver blød kapsel indeholder 98,7 mg arachidolie (jordnødolie).

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- $\alpha$ -hydroxylering, f.eks. på grund af nedsat nyrefunktion. De vigtigste indikationer er:

- a) Renal osteodystrofi
- b) Hyperparathyreoidisme (med knoglesygdom)
- c) Hypoparathyreoidisme
- d) Neonatal hypocalcæmi
- e) Ernærings- og malabsorptionsrelateret rakitis og osteomalaci
- f) Rakitis og osteomalaci på grund af pseudo-mangel (D-afhængig)
- g) Hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rakitis og osteomalaci

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Administrationsvej

Oral

#### Startdosis til alle indikationer

Voksne:	1 mikrogram/dag
Dosering hos ældre:	0,5 mikrogram/dag
Nyfødte og præmature spædbørn:	0,05-0,1 mikrogram/kg/dag
Børn under 20 kg legemsvægt:	0,05 mikrogram/kg/dag
Børn over 20 kg legemsvægt:	1 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" kapsler, bløde. Det kan være nødvendigt med andre terapeutiske tiltag.

Det bør overvejes at give fosfatbindende midler før og under behandlingen med Alfacalcidol "Strides" bløde kapsler 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) Neonatal hypocalcæmi

Selvom den normale startdosis af Alfacalcidol "Strides" er 0,05-0,1 mikrogram/kg/dag (efterfulgt af forsigtig titrering), kan der være brug for op til 2 mikrogram/kg/dag i svære tilfælde. Selvom ioniserede serumcalciumniveauer kan være vejledende for respons, kan det være mere hensigtsmæssigt at måle plasmaaktiviteten af basisk fosfatase. Niveauer af basisk fosfatase, der er cirka 7,5 gange over niveauet hos voksne, indikerer aktiv sygdom.

En dosis på 0,1 mikrogram/kg/dag af Alfacalcidol "Strides" har vist sig at være effektiv som profylakse mod tidlig neonatal hypocalcæmi hos præmature spædbørn.

#### (e) 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".

#### (f) 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.

#### (g) 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 kan hos visse patienter.

### 4.3 Kontraindikationer

Hypercalcæmi.

Overfølsomhed over for alfacalcidol, arachidolie (jordnøddolie) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Plasmaniveauerne af calcium, fosfat og kreatinin bør monitoreres hyppigt under behandlingen med alfacalcidol (se pkt. 4.1).

Alfacalcidol "Strides" bør anvendes med forsigtighed hos:

- patienter i behandling med kardioaktive glykosider eller digitalis, da hypercalcæmi kan medføre arytmi hos sådanne patienter
- patienter med nyresten

Serumcalcium og serumfosfat bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen med Alfacalcidol "Strides", især hos børn, patienter med nyreinsufficiens og patienter, der får høje doser. Der kan anvendes et fosfatbindende middel for at opretholde et acceptabelt serumfosfatniveau hos patienter med renal knoglesygdom.

Der kan opstå hypercalcæmi hos patienter i behandling med Alfacalcidol "Strides". De tidlige symptomer er:

- polyuri
- polydipsi
- svaghed, hovedpine, kvalme, obstipation
- mundtørhed
- muskel- og knoglesmerter
- metalsmag

I tilfælde af hypercalcæmi bør behandlingen med alfacalcidol stoppes, indtil serumcalciumkoncentrationerne normaliseres, hvilket normalt varer omkring en uge. Herefter kan alfacalcidol genoptages med halvdelen af den seneste anvendte dosis. Hypercalcæmi i kombination med hyperfosfatæmi øger risikoen for metastatiske forkalkninger. Ved sygdomme, hvor der kan opstå hyperfosfatæmi, f.eks. nedsat nyrefunktion, bør der anvendes fosfatbindende midler.

Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

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

Hypercalcæmi hos patienter, der tager digitalispræparater, kan fremskynde hjertearytmier.

På grund af induktionen af leverafgiftningenszymer kan patienter, der tager barbiturater eller antikonvulsiva, have brug for højere doser af Alfacalcidol "Strides" for at få den ønskede virkning.

Samtidig administration af colestyramin kan påvirke den intestinale absorption af alfacalcidol.

Anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med thiaziddiuretika, da de kan have en øget risiko for at udvikle hypercalcæmi.

Der bør ikke anvendes magnesiumbaserede antacida og laksantia under behandlingen med



Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk)

#### 4.9 Overdosering

Hypercalcæmi behandles ved at seponere Alfacalcidol "Strides".

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, biphosphonater, calcitonin og i sidste instans hæmodialyse med lavt calciumindhold.

#### 4.10 Udlevering

B

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

#### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: A11CC03. Vitamin D og analoger.

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Nedsat  $1\alpha$ -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, neonatal hypocalcæmi 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  $1\alpha$ -hydroxyvitamin D ( $1\alpha$ -OHD<sub>3</sub>) 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 omvendt blev den reverseret i løbet af 3 dage efter seponering.

Patienter med kronisk nyresvigt har udvist øgede serumcalciumniveauerne i løbet af 5 dage efter indgivelse af  $1\alpha$ -OHD<sub>3</sub> i en dosis på 0,5-1,0 mikrogram/dag. Mens serumcalcium steg, faldt niveauerne af PTH og basisk fosfatase mod normalen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alfacalcidol absorberes passivt og næsten fuldstændigt i tyndtarmen.

Alfacalcidol omdannes hurtigt i leveren til 1,25-dihydroxyvitamin D. Dette er metabolitten af vitamin D, som agerer som en regulator af calcium- og fosfatmetabolismen. Da denne omdannelse er hurtig, er de kliniske virkninger af Alfacalcidol "Strides" og 1,25-dihydroxyvitamin D meget ensartede.

Halveringstiden af alfacalcidol er cirka 4 timer. Den farmakologiske virkning er 3-5 dage.

Hos patienter med ernæringsrelateret osteomalaci blev der set stigninger i calciumabsorptionen i løbet af 6 timer efter oral indgivelse af 1 µg 1α-OHD<sub>3</sub>, og den toppede som regel efter 24 timer. 1α-OHD<sub>3</sub> medførte også stigninger i plasmakoncentrationen af uorganisk fosfor på grund af øget intestinal absorption og reabsorption i de renale tubuli. Sidstnævnte virkning er et resultat af PTH-suppression via 1α-OHD<sub>3</sub>. Lægemidlets virkning på calcium var cirka dobbelt så stor som virkningen på absorptionen af fosfor.

## 5.3 Prækliniske 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 Hjælpemidler

Citronsyre, vandfri  
All-rac-α-Tocopherol  
Propylgallat  
Ethanol, vandfri  
Jordnøddolie, hydrogeneret

### Kapselskallen indeholder

Gelatineglycerol  
Anidrisorb  
Renset vand  
Mellemkædetriglycerid

#### Kapslerne indeholder følgende 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 Emballagetyper og pakningsstørrelser**  
Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med hvidt, uigennemsigtigt HDPE-skruelåg og induktionsforsegling.
- Pakningsstørrelser: 30 kapsler, 50 kapsler og 100 kapsler.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig markedsført.
- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**  
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
Strides Pharma (Cyprus) Limited.  
Themistokli Dervi, 3, Julia House,  
1066, Nicosia, Cyprus.
- 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**  
October/2018