FASS

Alfacalcidol Orifarm

Orifarm Generics AB

Kapsel, mjuk 0,5 mikrog

(Tillhandahålls ej) (ovala, röda opaka mjuka gelatinkapslar. Storlek: 6,6 x 9,6 mm)

Vitaminer, D-vitamin och analoger

Aktiv substans:

Alfakalcidol

ATC-kod:

A11CC03

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Alfacalcidol Orifarm kapsel, mjuk 0,25 mikrog, 0,5 mikrog och 1 mikrog

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-12-06.

Indikationer

Alfakalcidol är avsett att användas vid tillstånd med störd kalcium- och fosformetabolism beroende på störd 1-α-hydroxylering i njurarna.

Huvudindikationerna är:

- renal osteodystrofi,
- hypoparatyreoidism (idiopatisk och postoperativ),
- olika fall av rakitis och osteomalaci (otillräcklig tillgång på D-vitamin),
- pseudobrist (D-vitaminberoende) rakitis och osteomalaci,
- hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakitis och osteomalaci.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Hyperkalcemi.

Dosering

Dosering

Startdos vid alla indikationer:

Vuxna och barn som väger över 20 kg:
Initialt 1 mikrogram per dygn.

Barn som väger mindre än 20 kg:
Initialt 0.05 mikrogram per kg och dygn.

Dosen alfakalcidol bör justeras baserad på mätningar två gånger i veckan av plasmakoncentrationen av kalcium och fosfor. Den dagliga dosen Alfacalcidol Orifarm kan ökas med tillägg på 0,25 - 0,5 mikrogram. När doseringen fastställts bör plasmanivåerna av kalcium, fosfor och kreatinin mätas var 2-4 vecka.

De flesta vuxna patienter svarar på doser mellan 1 och 3 mikrogram per dag. När det förekommer biokemiskt och röntgenologiskt bevis på benläkning (och bland patienter med hypoparatyreoidism när normala kalciumnivåer i plasma uppnåtts) minskas dosen vanligen. Underhållsdoserna befinner sig vanligen i området 0,25 - 1 mikrogram per dag. Om hyperkalcemi uppstår, bör behandlingen med Alfacalcidol Orifarm avbrytas tills kalciumnivån i plasman återgår till det normala (ungefär 1 vecka) och då startas om igen genom att använda sig av hälften av den tidigare dosen.

Administreringssätt
Oral användning

Varningar och försiktighet

Under behandling med alfakalcidol bör kalcium- och fosfatnivån i plasma kontrolleras ofta. PTH, alkaliskt fosfatas och kalcium x fosfatprodukten bör övervakas på klinisk indikation.

Hyperkalcemi kan förekomma hos patienter som behandlas med Alfacalcidol Orifarm. Av denna anledning bör patienten informeras om de kliniska symtomen vid hyperkalcemi. Se avsnitt Biverkningar.

Hyperkalcemi kan snabbt åtgärdas genom att behandlingen med alfakalcidol avbryts i omkring en veckas tid tills kalciumkoncentrationsnivåerna i serum återgår till de normala. Behandlingen med Alfacalcidol Orifarm kan sedan återupptas med lägre dos (halva föregående dos) och övervakning av kalciumnivåer.
I sällsynta fall kan allvarlig hyperkalcemi uppkomma. Detta tillstånd är potentiellt livshotande och kräver akutbehandling, se avsnitt Överdosering.

Långvarig hyperkalcemi kan förvärra arterioskleros, hjärtklaffskleros och nefrolitiasis, förlängd hyperkalcemi bör därför undvikas vid behandling av dessa patienter. Övergående eller långvarig försämring av njurfunktionen har observerats. Alfacalcidol Orifarm bör också användas med försiktighet hos patienter med förkalkning av lungvävnad då detta kan resultera i hjärtsjukdom.

Hyperkalcemi i kombination med hyperfosfatemi ökar risken för metastastiska kalcifieringar. Vid sjukdomar där hyperfosfatemi kan uppkomma, t.ex. försämrad njurfunktion, bör man använda sig av fosfatbindande ämnen.

Alfacalcidol Orifarm ska användas med försiktighet hos patienter med granulomatösa sjukdomar, som sarkoidos, där känsligheten för D-vitamin är förhöjd på grund av ökad hydroxyleringsaktivitet.

Risken för hjärtarytmier ökar vid samtidig användning av digitalisglykosider vid hyperkalcaemi inducerad av D-vitaminintag.

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar innehåller 13,43 mg sorbitol per kapsel.

Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar innehåller 11 mg sorbitol per kapsel.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar innehåller 0,03 mg Allura Red AC vilket kan ge allergiska reaktioner.

Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar innehåller 13,43 mg sorbitol per kapsel.

Interaktioner

Antiepileptiska läkemedel (t.ex. barbiturater, fenytoin, karbamazepin och primidon) har enzyminducerande effekt, vilket leder till ökad metabilism av alfakalcidol. Patienter som använder antiepileptiska läkemedel kan behöva större doser Alfacalcidol Orifarm.

Samtidig oral administrering av kolestyramin kan försämra tarmarnas absorption av oralt administrerat alfakalcidol. Alfacalcidol Orifarm bör administreras mint 1 timme före eller 4 till 6 timmar efter intag av kolestyramin för att minimera risken för en interaktion.

Samtidig användning av tiaziddiuretika eller produkter som innehåller kalcium kan öka risken för hyperkalcemi. Kalciumnivåerna bör monitoreras.

Absorptionen av antacida innehållande magnesium kan vara förstärkt av alfakalcidol, vilket ökar risken för hypermagnesemi.

Samtidig användning av andra produkter som innehåller D-vitamin kan öka risken för hyperkalcemi. Användning av flera D-vitaminanaloger bör undvikas.

Alfakalcidol kan öka serumkoncentrationen av aluminium. Patienter som tar aluminiuminnehållande preparat (t.ex. aluminiumhydroxid, sukralfat) bör övervakas med avseende på tecken på aluminium toxicitet.

Graviditet

Det finns ingen lämplig information gällande användandet av alfakalcidol hos gravida. Studier av djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Alfakalcidol bör inte användas av gravida om det inte är absolut nödvändigt då hyperkalcemi under graviditeten kan orsaka kongenitala missbildningar hos avkomman. Försiktighet bör iakttas vid behandling av kvinnor i fertil ålder.

Amning

Alfakalcidol utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med alfakalcidol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Ammade nyfödda barn/spädbarn till mödrar som behandlas med alfakalcidol ska noga kontrolleras för hyperkalcemi.

Fertilitet

Det finns inga data om alfakalcidols effekter på fertilitet.
En preklinisk studie på råttor visade inga effekter på fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter.)

Trafik

Alfacalcidol Orifarm har ingen eller en obetydlig inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska informeras om att yrsel kan förekomma under behandling och att de ska ta hänsyn till detta när de kör bil eller använder maskiner.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är olika typer av hudreaktioner som klåda och utslag, hyperkalcemi, magsmärtor/obehag och hyperfosfatemi.

Symtom på hyperkalcemi är huvudvärk, svaghet, hypertension, sömnighet, yrsel, svettningar, anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, polyuri, polydepsi och muskel- och benvärk samt metallsmak.

Förlängd, hyperkalcemi kan reslutera i nefrokalcinos/nefrolitiasis och njurskada (se avsnitt Varningar och försiktighet). Njursvikt har rapporterats efter marknadsföring.

Biverkningar är listade enligt MedDRAs organsystem (SOC) och de enskilda listorna börjar med de vanligaste rapporterade biverkningarna. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Uppskattningen av frekvensen av biverkningar baseras på en sammanslagen analys av data från kliniska studier och spontan biverkningsrapportering.
Mycket vanliga (≥ 1/10)
Vanliga (≥ 1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1.000, <1/100)
Sällsynta (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)

Metabolism- och nutrition Vanliga Mindre vanliga	hyperkalcemi, hyperfosfatemi.
Psykiska störningar Mindre vanliga	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet Mindre vanliga Sällsynta	Huvudvärk Yrsel
Magtarmkanalen Vanliga Mindre vanliga	Buksmärta och obehag Diarré Kräkningar Förstoppning Illamående

Hud och subkutan vävnad. Vanliga	Utslag* Klåda *Olika typer av hudutslag såsom erytematösa, makulopapulösa och pustulösa utslag har rapporterats.
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar: Vanliga Mindre vanliga	Hyperkalciuri Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) Nefrolitiasis/Nefrokalcinos
Allmäna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga	Trötthet/asteni/olustkänsla, kalcinos

Pediatrisk population
Baserat på en begränsad mängd data är säkerhetsprofilen liknande för barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Hyperkalcemi behandlas genom att man avbryter administreringen av Alfacalcidol Orifarm.

För en beskrivning av symtomen på hyperkalcemi, se avsnitt Biverkningar. Vid allvarliga fall av hyperkalcemi bör allmänna stödjande åtgärder vidtas. Håll patienten väl hydrerad via intravenös infusion av saltlösning (tvinga fram urinutsöndring), mät elektrolyter, kalcium- och njurfunktion, fastställ elektrokardiografiska abnormiteter, speciellt hos patienter som använder digitalis. Mer specifikt, behandling med glukokortikoider, loopdiuretika, bifosfonater, kalcitonin och slutligen bör hemodialys övervägas vid låg kalciumnivå.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Försämrad 1-α hydroxylering av njurarna minskar endogen 1,25-dihydroxivitamin D-produktion.
Detta medverkar till störningar i mineralmetabolismen vilket ses vid flera sjukdomar, inklusive renal skelettsjukdom, hypoparatyreoidism, neonatal hypokalcemi och D-vitaminberoende rakitis. Dessa störningar, som kräver höga doser parentalt D-vitamin för att de skall åtgärdas kommer att svara på små doser med Alfacalcidol Orifarm.

Farmakodynamisk effekt
Dröjsmålet gällande svar och behov av höga doser vid behandling av dessa störningar med parentalt D-vitamin gör dosjusteringen svår. Detta kan resultera i oförutsedd hyperkalcemi vilken kan ta veckor eller månader att upphäva. Huvudfördelen med Alfacalcidol Orifarm är att svar fås snabbare, vilket medger en

mer exakt dostitrering. Skulle hyperkalcemi inträffa oavsiktligt så kan den upphävas inom dagar efter att behandlingen avbrutits.

Klinisk effekt och säkerhet
Hos patienter med njurinsufficiens, ökade 1 - 5 mikrogram/dag 1α- hydroxyvitamin D (1α-OHD3) absorption en av kalcium och fosfor i tarmarna på ett dosrelaterat sätt. Denna effekt observerades inom 3 dagar efter att läkemedlet börjat användas och omvänt upphävdes effekten inom 3 dagar efter avbrytandet.

Patienter med kronisk njurinsufficiens har uppvisat ökade kalciumnivåer inom 5 dagar efter att de fått 1α-OHD3 i en dos på 0,5 - 1,0 mikrogram/dag. Då kalciumhalten i serum steg, sänktes PTH-nivåerna och alkalinfosfatas ner till det normala.

Farmakokinetik

Absorption
Alfakalcidol absorberas passivt och nästan fullständigt i tunntarmen.

Metabolism och eliminering
I levern omvandlas alfakalcidol snabbt till 1,25-dihydroxivitamin D, den fysiologiskt aktiva D-vitaminmetaboliten som verkar som en reglerare av kalcium- och fosfatmetabolismen. Eftersom den här omvandlingen sker snabbt, så är de kliniska effekterna av alfakalcidol och 1,25-dihydroxivitamin D mycket lika varandra.

1,25-dihydroxivitamin D transporteras runt i blodet med hjälp av ett specifikt transportprotein (ett globulin). D-vitamin metaboliseras till flera polära inaktiva metaboliter och utsöndras i huvudsak via gallan.

Halveringstiden för alfakalcidol är cirka 4 timmar. Den farmakologiska effekten är 3-5 dagar.

Prekliniska uppgifter

Kronisk toxicitet:
Alfakalcidols icke-kliniska toxicitet är beroende av den kända D-vitamineffekten av calcitriol vid kalciumhemostas, vilken karakteriseras av hyperkalcemi, hyperkalcuri och slutligen av kalcifiering av mjukvävnad.

Genotoxicitet:
Alfakalcidol är inte genotoxisk.

Reproduktionstoxicitet:
Inga specifika effekter beträffande alfakalcidols verkan på avkommans fertilitet eller beteende noterades bland råttor och kaniner. Vad beträffar embryofetal utveckling, observerades fetal toxicitet (förlust av implantationer i efterhand, lägre storlek på kullarna med ungar och låg födslovikt) vid doser tillräckligt höga att förorsaka toxicitet i kullarna. Höga doser med D-vitamin är kända för att vara teratogena hos försöksdjur.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram:	Varje mjuk kapsel innehåller 0,25 mikrogram alfacalcidol.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram:	

	Varje mjuk kapsel innehåller 0,5 mikrogram alfacalcidol.
Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram:	Varje mjuk kapsel innehåller 1 mikrogram alfacalcidol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram:	Varje mjuk kapsel innehåller 13,43 mg sorbitol.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram:	Varje mjuk kapsel innehåller 11,00 mg sorbitol och 0,03 mg Allura Red AC.
Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram:	Varje mjuk kapsel innehåller 13,43 mg sorbitol.

Förteckning över hjälpämnen

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar:

Kapselinnehåll:
Medellånga triglycerider
Butylhydroxianisol (E320)
Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselns hölje:
Gelatin
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Glycerol
Titandioxid (E171)

Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar:

Kapselinnehåll:
Medellånga triglycerider
Butylhydroxianisol (E320)
Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselns hölje:
Gelatin
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Glycerol
Titandioxid (E171)
Gul järndioxid (E172)
Allura Red AC (E129)
Briljantblått (E133)

Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar:

Kapselinnehåll:
Medellånga triglycerider
Butylhydroxianisol (E320)

Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselns hölje:
Gelatin
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Glycerol
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 ºC.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Kapsel, mjuk

Alfacalcidol Orifarm 0,25 mikrogram kapslar:	ovala, vita opaka mjuka gelatinkapslar.
Alfacalcidol Orifarm 0,5 mikrogram kapslar:	ovala, röda opaka mjuka gelatinkapslar.
Alfacalcidol Orifarm 1 mikrogram kapslar:	ovala, bruna opaka mjuka gelatinkapslar.

Förpackningsinformation

Kapsel, mjuk 0,25 mikrog ovala, vita opaka mjuka gelatinkapslar. Storlek: 6,6 x 9,6 mm
100 styck blister, *tillhandahålls ej*
Kapsel, mjuk 0,5 mikrog ovala, röda opaka mjuka gelatinkapslar. Storlek: 6,6 x 9,6 mm
100 styck blister, *tillhandahålls ej*
Kapsel, mjuk 1 mikrog ovala, bruna opaka mjuka gelatinkapslar. Storlek: 6,6 x 9,6 mm
100 styck blister, *tillhandahålls ej*