

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etalpa 0,25 microgram zachte capsules
Etalpa 0,5 microgram zachte capsules
Etalpa 1 microgram zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Etalpa zachte capsules bevat 0,25 microgram, 0,5 microgram of 1 microgram alfacalcidol per capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

Etalpa 0,25 microgram zijn crèmekleurige, ovale zachte gelatine capsules.
Etalpa 0,5 microgram zijn rode, ovale zachte gelatine capsules.
Etalpa 1 microgram zijn bruine, ovale zachte gelatine capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Etalpa capsules zijn geïndiceerd voor de preventie en behandeling van renale osteodystrofie en behandeling van secundaire hyperparathyroïdie bij patiënten met chronische nierziekte stadium 3 - 5.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Etalpa capsules moeten in hun geheel worden ingenomen en mogen niet worden gebroken. Etalpa capsules kunnen met voedsel worden ingenomen.

De dosering voor Etalpa capsules moet voor elke patiënt afzonderlijk met zorg bepaald worden door controle van de serumwaarden van het parathormoon (PTH), calcium, fosfaat, het calcium x fosfaat product en alkalische fosfatase. De dosering moet worden aangepast tot het klinisch streefbereik van deze parameters is bereikt, zie recente richtlijnen voor behandeling.

Dosering

Predialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 3 en stadium 4):

De start van een behandeling met Etalpa capsules is geïndiceerd als de serumwaarde van 25(OH)-vitamine D < 30 ng/ml (75 nmol/l) is en de plasmawaarde van intact PTH boven de range voor het chronische nierziekte stadium (intact PTH > 70 pg/ml voor niveau 3; intact PTH > 110 pg/ml voor niveau 4) of in overeenstemming met actuele richtlijnen.

Volwassenen:

De aanbevolen aanvangsdosering is 0,25 microgram per dag en de normale orale onderhoudsdosering is 0.5 microgram.

De maximale aanbevolen dosis is niet meer dan 12 microgram per week.

Ouderen:

Klinische ervaring met Etalpa bij predialyse patiënten van 65 jaar of ouder onderbouwt dat de aanbevolen dosering voor volwassenen kan gegeven worden aan ouderen.

Pediatrische patiënten:

In de praktijk is alfacalcidol veelvuldig gebruikt bij predialyse patiënten van de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar aan een dosering van 0,2-39 ng/kg/dag (equivalent aan 0,0002-0,039 microgram/kg/dag) met een gemiddelde dosering van 10-12 ng/kg/dag (equivalent aan 0,010-0,0012 microgram/kg/dag).

De capsules mogen niet worden gebroken. Als een dosering van minder dan 0,25 microgram toegediend zou moeten worden, zijn andere formuleringen van alfacalcidol beschikbaar.

Dialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 5)

Het wordt aanbevolen om te starten met een behandeling met Etalpa capsules bij hemodialyse of peritoneaal dialyse patiënten wanneer de serumwaarde van het intact parathormoon (PTH) > 300 pg/ml (33,0 pmol/l) is, met als doel de serumwaarde van PTH te verlagen tot binnen de range van 150-300 pg/ml (16,5-33,0 pmol/l) of in overeenstemming met actuele richtlijnen.

Volwassenen:

De aanbevolen aanvangsdosering is 0,50 microgram per dag. De dosering kan met 0,25 of 0,50 microgram worden verhoogd met een interval van tenminste één week, tot de waarden van de gecontroleerde laboratoriumparameters binnen het klinisch streefbereik liggen. De orale onderhoudsdosering is doorgaans 1 microgram per dag.

De maximale aanbevolen dosis is 6 microgram per dialyse en niet meer dan 12 microgram per week.

Ouderen:

Klinische ervaring met Etalpa bij predialyse patiënten van 65 jaar of ouder onderbouwt dat de aanbevolen dosering voor volwassenen kan gegeven worden aan ouderen.

Pediatrische patiënten:

In de praktijk is alfacalcidol oraal toegediend aan kinderen die hemodialyse of Continue Ambulante Peritoneaal Dialyse (CAPD) moesten ondergaan. De doseringen beschreven in de literatuur zijn 10-20 ng/kg/dag (equivalent aan 0,010-0,020 microgram/kg/dag) oraal toegediend aan zuigelingen, kinderen en adolescenten tot en met de leeftijd van 17 jaar. De capsules mogen niet worden gebroken. Als een dosering van minder dan 0,25 microgram toegediend zou moeten worden, zijn andere formuleringen van alfacalcidol beschikbaar.

Gestoorde leverfunctie:

De werkzaamheid van alfacalcidol blijft in het algemeen behouden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie kan het effect

van alfacalcidol verminderd zijn door verminderde hydroxylering van alfacalcidol tot calcitriol, of door verminderde opname, bijvoorbeeld door een verslechterde enterohepatische circulatie, waardoor het toedienen van een hogere dosis nodig kan zijn.

Indien een dosis niet werd toegediend, mag de volgende keer geen dubbele dosis worden gegeven. Vervolg het voorgeschreven doseerschema.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypercalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende een behandeling met Etalpa moeten serumcalciumgehalte en serumfosfaatspiegels regelmatig worden gecontroleerd. PTH, alkalische fosfatase en het calcium x fosfaat product moeten worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd.

Hypercalciëmie kan optreden bij patiënten die worden behandeld met Etalpa. Daarom moeten patiënten worden ingelicht over de klinische symptomen van hypercalciëmie. Symptomen van hypercalciëmie zijn: anorexia, vermoeidheid, misselijkheid en braken, obstipatie en diarree, polyurie, zweten, hoofdpijn, polydipsie, hypertensie, slaperigheid en vertigo.

Hypercalciëmie kan snel worden gecorrigeerd door het staken van de behandeling totdat de plasmacalciumspiegels weer normaal zijn (na ongeveer een week). De behandeling met Etalpa kan daarna opnieuw worden opgestart met een gereduceerde dosis (de helft van de vorige dosis) met controle van calcium.

Voorzichtigheid is nodig bij patiënten met hartritmestoornissen aangezien hypercalciëmie deze aandoening kan verergeren.

Langdurige hypercalciëmie kan arteriosclerose, sclerose van de hartkleppen of nefrolithiase verergeren. Langdurige hypercalciëmie moet bijgevolg worden vermeden wanneer Etalpa aan deze patiënten wordt toegediend. Voorbijgaande, alsook langdurige verslechtering van de nierfunctie werd vastgesteld. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer Etalpa wordt toegediend aan patiënten met verkalkingen van het longweefsel aangezien dit kan leiden tot een hartaandoening.

Aan patiënten met door nierziekte ontstane botaandoeningen of met een ernstig verminderde nierfunctie kan een behandeling met fosfaatbinders gelijktijdig met alfacalcidol worden gegeven om het risico op verhoogd serumfosfaat en mogelijke metastatische verkalking te vermijden.

Voorzichtigheid is nodig bij het toedienen van Etalpa aan patiënten met granulomateuze ziekten zoals sarcoïdose of tuberculose omdat de gevoeligheid voor vitamine D door verhoogde hydroxylering wordt verhoogd.

Bij patiënten met hypercalciëmie te wijten aan toediening van vitamine D kan gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden het risico op hartritmestoornissen verhogen.

Etalpa capsules bevatten sesamolie als hulpstof. Sesamolie kan in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Thiazidediuretica en calciumbevattende preparaten

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica of preparaten die calcium bevatten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. Het calciumgehalte moet worden gecontroleerd.

Andere vitamine D-bevattende preparaten

Gelijktijdige toediening van andere vitamine D-bevattende preparaten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. Het gebruik van meerdere vitamine D-analogen moet worden vermeden.

Anticonvulsiva

Anticonvulsiva (bijv. barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of primidon) hebben een stimulerend effect op enzymen wat kan leiden tot een verhoogd metabolisme van alfacalcidol. Patiënten die anticonvulsiva gebruiken, kunnen hogere doseringen van Etalpa nodig hebben.

Magnesiumbevattende antacida

Etalpa kan de absorptie van magnesiumbevattende antacida verhogen en daarmee het risico op hypermagnesiëmie.

Aluminiumbevattende preparaten

Etalpa kan de serumconcentraties van aluminium verhogen. Patiënten die aluminiumbevattende preparaten gebruiken (bijv. aluminiumhydroxide, sucralfaat) moeten worden gecontroleerd op tekenen van aluminiumgerelateerde toxiciteit.

Galzuurbindende harsen

Gelijktijdige toediening van orale galzuurbindende harsen zoals colestyramine kan de intestinale absorptie van orale Etalpa formuleringen verlagen. Etalpa moet minstens 1 uur voor of 4 tot 6 uur na de inname van het galzuurbindende hars worden toegediend om het mogelijke risico op interactie te beperken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van alfacalcidol door zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Etalpa mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Alfacalcidol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een besluit moet worden genomen om ofwel de borstvoeding te staken, ofwel de behandeling met Etalpa te staken/vermijden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Pasgeborenen die borstvoeding krijgen van moeders die alfacalcidol gebruiken, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hypercalciëmie.

Vruchtbaarheid

Er werden geen klinische studies uitgevoerd naar de effecten van Etalpa op de vruchtbaarheid. In een preklinische studie werd geen effect op de vruchtbaarheid van ratten vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alfacalcidol heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

De patiënt moet echter wel worden geïnformeerd dat duizeligheid kan ontstaan tijdens de behandeling en dat hij of zij hier rekening mee moet houden bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een analyse van gegevens verzameld uit klinische studies en spontane meldingen.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diverse huidreacties zoals jeuk (pruritus) en huiduitslag, hypercalciëmie, gastro-intestinale pijn/ongemak en hyperfosfatemie.

Er zijn post-marketingmeldingen geweest van nierfalen.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem-/orgaanklasse (SOC) en de individuele bijwerkingen zijn gerangschikt te beginnen met de vaakst gemelde. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	Hypercalciëmie Hyperfosfatemie
Psychische stoornissen	
Soms:	Verwarde geestestoestand
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms:	Hoofdpijn
Zelden:	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn en ongemak
Soms:	Diarree Braken Obstipatie Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Huiduitslag* Pruritus *Verschillende soorten huiduitslag zoals erythemateuze, maculopapulaire en pustulaire werden gemeld.
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Soms:	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Hypercalciurie

Soms:	Nierinsufficiëntie (waaronder acuut nierfalen) Nefrolithiasis/Nefrocalcinose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Vermoeidheid/ asthenie / malaise Calcinose

Pediatrische patiënten

Het geobserveerde veiligheidsprofiel is gelijk voor kinderen en volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overmatige inname van Etalpa kan leiden tot de ontwikkeling van hypercalciëmie. Het effect kan echter snel worden omgekeerd bij staking van het gebruik.

In ernstige gevallen van hypercalciëmie zullen algemeen ondersteunende maatregelen moeten genomen worden: houd de patiënt goed gehydrateerd door intraveneus infuus van een zoutoplossing (gedwongen diurese), meet elektrolyten, calcium en nierfunctie index, schatting van electrocardiografische afwijkingen, vooral bij patiënten die met digitalis worden behandeld. Meer bepaald dient een behandeling met glucocorticosteroiden, lisdiuretica, bifosfonaten, calcitonine en eventueel hemodialyse met een laag calciumgehalte te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine D en analogen

ATC code: A11C C03

Alfacalcidol (1- α -hydroxyvitamine D₃, 1 α (OH)D₃), het werkzame bestanddeel van Etalpa, is een synthetisch vitamine D analoog. Alfacalcidol is een prodrug die pas actief wordt na metabolisatie tot calcitriol (1 α ,25(OH)₂D₃). Deze metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever. Calcitriol is de fysiologisch actieve vorm van het vitamine D hormoon en onder normale omstandigheden wordt calcitriol gevormd in de nieren door een 1 α -hydroxylase gemedieerde enzymatische hydroxylering van calcifediol (25(OH)D₃). Door de aanwezigheid van de 1 α -hydroxyl groep, heeft alfacalcidol alleen een hydroxylering van de 25 positie nodig in de lever om in calcitriol omgezet te worden. Alfacalcidol is daardoor werkzaam onafhankelijk van de nierfunctie.

Bij patiënten met een chronische nieraandoening zal de verminderde 1 α -hydroxylering door de nieren de endogene calcitriol productie doen afnemen. Dit leidt tot stoornissen in het bot- en mineralenmetabolisme, zoals secundaire hyperparathyroïdie en renale osteodystrofie. Calcitriol heeft een rechte effect op de bijnierschilddklier en voorkomt hyperplasie van de bijnierschilddklier. Calcitriol versterkt de onderdrukking van de PTH productie door calcium.

Calcitriol stimuleert de gastro-intestinale absorptie van calcium om hypocalciëmie te corrigeren. Calcitriol heeft directe invloed op de osteoblasten in het bot en kan leiden tot een verbetering van de botvorming en botmineralisatie.

Het gebruik van alfacalcidol bij predialyse patiënten wordt gekenmerkt door een lager PTH gehalte, een verbetering van de renale osteodystrofie en een toename van de botmineralisatie dichtheid. Bij chronische dialyse patiënten onderdrukt alfacalcidol de secundaire hyperparathyroïdie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfacalcidol is een prodrug die wordt gemetaboliseerd in de lever naar het biologisch actieve 1-alfa,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol). Om die reden moet de beoordeling van de biologische beschikbaarheid van alfacalcidol worden gebaseerd op het meten van serumconcentraties calcitriol na toediening van alfacalcidol. Bij vergelijking van de nuchtere AUC_{inf}-waarde (een concentratiemeting na verloop van tijd) van calcitriol na een enkelvoudige dosis van 10 microgram alfacalcidol, toegediend als capsules, met de overeenkomstige AUC_{inf}-waarde voor 10 microgram alfacalcidol, toegediend als intraveneuze injectie, bedroeg de relatieve biologische beschikbaarheid 87%.

Na een enkelvoudige orale dosis van 10 microgram Etalpha als capsules in nuchtere toestand bij gezonde vrijwilligers, werd de maximale serumconcentratie bereikt na 6,4 uur voor alfacalcidol (75 pg/ml) en na 7,6 uur voor calcitriol (93 pg/ml)

Bij toediening van Etalpha capsules als herhaalde doses van 1,5 microgram driemaal per week aan hemodialysepatiënten met een chronische nieraandoening, werd de gemiddelde serumconcentratie versus tijdsprofielen van calcitriol gekenmerkt door twee absorptiepieken bij respectievelijk 9 en 12 uur. Herhaalde doses van 1,5 microgram driemaal per week leidden tot gemiddelde serumconcentraties van calcitriol van 25 tot 49 pg/ml gedurende de eerste 48 uur, hetgeen overeenkomt met het normale bereik voor gezonde proefpersonen.

Bij gezonde proefpersonen leidde toediening van Etalpha capsules in niet-nuchtere toestand tot ongeveer 30% hogere gemiddelde serumconcentraties alfacalcidol in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, terwijl de gemiddelde serumconcentratie van calcitriol in niet-nuchtere toestand iets lager was dan in nuchtere toestand.

Na een enkelvoudige orale dosis van 10 microgram Etalpha als capsules van 0,25 microgram aan gezonde vrijwilligers, was de tijd van maximale concentratie (t_{max}) van alfacalcidol in niet-nuchtere toestand een uur korter (5,5 uur) dan in nuchtere toestand (6,4 uur), terwijl de t_{max} voor calcitriol 13,7 uur was in niet-nuchtere toestand vergeleken met 7,6 uur in nuchtere toestand.

Alfacalcidol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever. Alfacalcidol wordt omgezet in de biologisch actieve vorm calcitriol, voornamelijk in de lever, door 25-hydroxylatie die vooral wordt gekatalyseerd door mitochondriaal CYP27A1 en microsomaal CYP3A4. Er is een enigszins concentratieafhankelijke inductie (<2-voudig) waargenomen van CYP3A4 bij humane hepatocytculturen bij alfacalcidolconcentraties tot 200 nM. Het is echter niet waarschijnlijk dat de klinisch waargenomen maximale serumconcentraties alfacalcidol (<50 pg/ml) en calcitriol (31-107 pg/ml) leiden tot accumulatie van alfacalcidol of calcitriol in de

lever. Onderzoeken hebben aangetoond dat het onwaarschijnlijk is dat alfacalcidol of calcitriol cytochroom P450 remt.

Bij gezonde vrijwilligers bedroeg de halfwaardetijd van alfacalcidol na orale toediening (niet-nuchter) 5,0 uur. De halfwaardetijd van calcitriol bedroeg 8,7 uur bij toediening van alfacalcidol als capsules in nuchtere toestand en 10,5 uur voor capsules in niet-nuchtere toestand. De eliminatiehalfwaardetijd van calcitriol bedroeg 19 uur bij toediening van alfacalcidol in herhaalde doses aan hemodialysepatiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De niet-klinische toxiciteit van alfacalcidol wordt toegeschreven aan het bekende vitamine D effect van calcitriol op de calciumhomeostase, te weten hypercalciëmie, hypercalciurie en uiteindelijk verkalking van de weke weefsels.

Alfacalcidol is niet genotoxisch.

In ratten en konijnen werden geen specifieke effecten van alfacalcidol waargenomen op de vruchtbaarheid of op het gedrag van de nakomelingen. Wat embryo-foetale ontwikkeling betreft: foetale toxiciteit (post-implantatie verlies, minder nakomelingen per worp, lager geboortegewicht) werd waargenomen bij doseringen die hoog genoeg waren om toxiciteit in deze proefdieren te veroorzaken. Het is bekend dat hoge doses vitamine D teratogene effecten geeft in proefdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule 0,25 microgram: capsule-inhoud:
Sesamolie, geraffineerd
all-*rac*- α -Tocoferol (E307)
capsulewand:
Gelatine
Glycerol (E422)
Kaliumsorbaat (E202)
Titaniumdioxide (E171)

Capsule 0,5 microgram: capsule-inhoud:
Sesamolie, geraffineerd
all-*rac*- α -Tocoferol (E307)
capsulewand:
Gelatine
Glycerol (E422)
Kaliumsorbaat (E202)
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

Capsule 1 microgram: capsule-inhoud:
Sesamolie, geraffineerd
all-*rac*- α -Tocoferol (E307)
capsulewand:

Gelatine
Glycerol (E422)
Kaliumsorbaat (E202)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

0,25 microgram: 3 jaar

0,5 microgram en 1 microgram: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking bestaande uit een witte ondoorzichtige aluminium doordrukfolie en een PVC blister-film bedekt met ondoorzichtige aluminium laminaat folie.

Verpakkingsgrootten: 10, 30, 50 of 100 capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Etalpa 0,25 microgram zachte capsules: RVG 08318

Etalpa 0,5 microgram zachte capsules: RVG 22263

Etalpa 1 microgram zachte capsules: RVG 07603

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Etalpa 0,25 microgram zachte capsules, RVG 08318

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 1980

Datum van laatste verlenging: 6 november 2015

Etalpa 0,5 microgram zachte capsules, RVG 22263
Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 1999
Datum van laatste verlenging: 6 november 2015

Etalpa 1 microgram zachte capsules, RVG 07603
Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 augustus 1978
Datum van laatste verlenging: 6 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 24 augustus 2021