

1. LEGEMIDLETS NAVN

Etalpa 2 mikrogram/ml dråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: alfa-kalsidol 2 mikrogram. Mengden alfa-kalsidol per dråpe: ca. 0,1 mikrogram.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol, vannfri 113 mg/ml

Metylparahydroksybenzoat 1,5 mg/ml

Sorbitol 452 mg/ml

Makrogolglyserolhydroksystearat 22,6 mg/ml

Natrium 23 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Dråper, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sykdommer med forstyrrelse i kalsium/fosfatmetabolismen som skyldes en nedsatt renal produksjon av 1,25(OH)₂D₃: Renal osteodystrofi. Postoperativ og idiopatisk hypoparathyreoidisme, samt pseudohypoparathyreoidisme. Osteomalasi. *Barn*: Renal rakitt. Familiær hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakitt. Familiær D-vitaminavhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Peroralt: Barn under 20 kg: Initialt 0,05 mikrogram/kg/døgn. Voksne og barn over 20 kg: Initialt 1-2 mikrogram/døgn. Vedlikeholdsdosen justeres senere etter de biokjemiske laboratorieverdier, særlig serumkalsium. Vanlig vedlikeholdsdose: Renale sykdommer 0,25-0,5 mikrogram/døgn. Hypoparathyreoidisme 1-2 mikrogram/døgn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hyperkalsemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I begynnelsen av behandlingen med Etalpa bør serumkalsium- og serumfosfatnivåene kontrolleres én gang i uken. Regelmessig kontroll av serumkalsium og -fosfat bør senere foretas hver måned. PTH, alkalisk fosfatase og kalsium x fosfat produkt bør også kontrolleres. Dette gjelder også pasienter som er behandlet i lang tid og som synes godt innstilte.

Hyperkalsemi kan inntre hos pasienter som behandles med Etalpa. Pasienter bør av den grunn informeres om de kliniske symptomene forbundet med hyperkalsemi. Tegn på hyperkalsemi er:

anoreksi, tretthet, kvalme og oppkast, forstoppelse eller diaré, polyuri, svette, hodepine, polydipsi, hypertensjon, sykkelig søvnbehov og svimmelhet.

Hyperkalsemi kan raskt reverseres ved å seponere behandlingen inntil kalsiumverdiene normaliseres (ca. 1 uke). Etalpa kan så gjenopptas med redusert dose (halvparten av tidligere gitt dose) med kontroll av kalsium.

Ved behandling av bensykdommer synes risikoen for hyperkalsemi å øke markant når mineraliseringsprosessen er ved å normaliseres. Dosen bør derfor vanligvis reduseres ved tegn på bedring av bensykdommen.

Vedvarende hyperkalsemi kan muligens forverre arteriosklerose, hjerteklaffsklerose og nefrolitiasis. Derfor bør langvarig hyperkalsemi unngås når Etalpa brukes hos disse pasientene. Forbigående og langvarig forverring av nyrefunksjonen er sett ved bruk av Etalpa. Etalpa bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forkalkning av lungevev da dette kan resultere i hjertesykdom.

Hos pasienter med renal bensykdom eller sterkt nedsatt nyrefunksjon er det viktig å regulere serumfosfat før behandlingen ved å gi perorale fosfatbindere. En fosfatbinder bør brukes samtidig med alfa-kalsidol for å hindre økt serumfosfat og mulig metastatiske forkalkninger, og en bør kontrollere serumkreatinin én gang per måned.

Etalpa bør brukes med forsiktighet hos pasienter med granulomatøse sykdommer som sarkoidose hvor følsomheten for vitamin D er økt grunnet økt hydroksyleringsaktivitet.

Samtidig bruk av digitalisglykosider i nærvær av hyperkalsemi på grunn av tilførsel av Vitamin D øker faren for hjertearytmier.

Opplysninger om hjelpestoffer

Etanol

Etalpa dråper inneholder opp til 340 mg etanol per dose (tilsvarende 6 mikrogram alfa-kalsidol), tilsvarende 14 vol %. Mengden etanol per dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 9 ml øl eller 4,5 ml vin. Mengden etanol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Sorbitol

Etalpa dråper inneholder sorbitol som hjelpestoff, 452 mg/ml, tilsvarende 452 mg i hver daglig vedlikeholdsdose (2 mikrogram alfa-kalsidol), eller 6,5 mg sorbitol/kg/dag for en voksen (70 kg). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Metylparahydroksibenzoat

Etalpa dråper inneholder metylparahydroksibenzoat som hjelpestoff. Metylparahydroksibenzoat kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Makrogolglyserolhydroksystearat

Etalpa dråper inneholder makrogolglyserolhydroksystearat som hjelpestoff. Makrogolglyserolhydroksystearat kan forårsake urolig mage og diaré.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tiaziddiuretika og produkter inneholdende kalsium

Samtidig bruk av tiaziddiuretika eller produkter med innhold av kalsium kan øke risikoen for hyperkalsemi. Kalsiumnivåene bør kontrolleres.

Andre vitamin D-produkter

Samtidig bruk av andre vitamin D-preparater kan øke risikoen for hyperkalsemi. Bruk av flere vitamin D-analoger bør unngås.

Antiepileptika

Antiepileptika (f.eks. barbiturater, fenytoin, karbamazepin eller primidon) har enzyminduserende effekter som kan resultere i økt metabolisme av alfacalsidol. Det kan være nødvendig å øke Etalphas dosen hos pasienter som bruker antiepileptika.

Gallesyrebindende legemidler

Samtidig behandling med gallesyrebindende legemidler slik som kolestyramin kan føre til redusert absorpsjon av de perorale formuleringene av Etalphi. Etalphi bør gis minst 1 time før eller 4-6 timer etter inntak av gallesyrebindende legemidler for å redusere risikoen for interaksjon.

Magnesiumholdige antacida

Absorpsjon av magnesiumholdige antacida kan økes ved bruk av Etalphi og dermed øke risikoen for hypermagneseemi.

Produkter med innhold av aluminium

Etalphi kan øke serumkonsentrasjonen av aluminium. Pasienter som tar preparater som inneholder aluminium (f.eks. aluminiumhydroksid, sukralfat) bør kontrolleres for tegn på aluminiumtoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av alfacalsidol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Etalphi er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig da hyperkalsemi under graviditeten kan forårsake medfødte misdannelser. Forsiktighet bør utvises ved behandling av kvinner i fertil alder.

Amming

Alfacalsidol skilles ut i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Etalphi skal avsluttes/avstås fra.

Diende barn til mødre som bruker alfacalsidol bør kontrolleres nøye for hyperkalsemi.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier på effekten av Etalphi når det gjelder fertilitet. En preklinisk studie viste ingen effekt på fertilitet hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Etalphi dråper har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør informeres om at svimmelhet kan forekomme ved behandling og ta hensyn til dette ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger er estimert ut fra analysedata slått sammen fra kliniske studier og spontanrapportering.

De vanligst rapporterte bivirkninger er ulike hudreaksjoner som kløe og utslett, hyperkalsemi, gastrointestinale smerter/ubehag og hyperfosfatemi.

Nyresvikt har blitt rapportert etter markedsføring.

Bivirkninger er listet etter MedDRA organklassesystem og de enkelte bivirkninger er listet etter hyppighet med den oftest rapporterte bivirkning først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne	($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent	(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hyperkalsemi Hyperfosfatemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Hodepine
Sjeldne	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Magesmerter og ubehag
Mindre vanlige	Diaré Oppkast Forstoppelse Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Utslett* Kløe *Ulike typer utslett som erytematøst, makulopapulært og pustuløst er rapportert
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Hyperkalsiuri
Mindre vanlige	Nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) Nefrolitiasis/nefrokalsinose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Tretthet/kraftløshet/sykdomsfølelse Kalsinose

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet 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

Overdosering av Etalpa kan føre til hyperkalsemi. Denne effekten avtar imidlertid raskt ved seponering.

Alvorlige tilfeller av hyperkalsemi behandles etter generelle behandlingsveiledninger: Hold pasienten i god væskebalanse med i.v. infusjon av saltvann, mål elektrolytter, kalsium og renale funksjoner,

vurdering av EKG (særlig av pasienter på digitalis). Behandling med glukokortikoider, loop-diuretika, bisfosfonater, kalsitonin og eventuelt hemodialyse med lavt kalsiuminnhold bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vitaminer, ATC-kode: A11C C03

Alfakalsidol ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) er en potent D_3 -vitaminanalog. Omdannes hurtig og praktisk talt fullstendig i leveren til kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) som er den aktive metabolitten av vitamin D_3 .

Virkningsmekanisme

Stimulerer gastrointestinal absorpsjon av kalsium og fosfat og tubulær reabsorpsjon av kalsium.

Farmakodynamiske effekter

Via suppresjon av parathyreoideahormon minskes fosfatutskillelsen i urinen. Kalsitriol har betydning for de- og remineralisering av benvevet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rask og nesten fullstendig.

Halveringstid

Kalsitriol ca. 4 timer. Den biologiske virketiden er ca. 3-5 døgn etter seponering.

Eliminasjon

Hovedsakelig via feces, noe også via nyrene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske toksisiteten av alfakalsidol kan tilskrives vitamin D-effekten av kalsitriol på kalsiumhomeostasen, karakterisert med hyperkalsemi, hyperkalsiuri og eventuelt forkalkninger i bløtvev.

Alfakalsidol er ikke gentoksisk.

Ingen spesifikke effekter av alfakalsidol ble sett på fertilitet eller oppførsel til avkom av rotter og kaniner. Det ble observert fostertoksisitet (abort, mindre kull, lavere fødselsvekt) når dosene var så store at det forårsaket toksisitet hos hunndyr. Store doser vitamin D er kjent for å være teratogent i dyreforsøk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogolglyserolhydroksystearat

Sitronsyre

Natriumsitrat

Sorbitol

α -tokoferol

Metylparahydroksybenzoat

Etanol, vannfri

Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter anbrudd: 4 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske av mørkt glass med dryppeanordning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

97-4690

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.06.1998

Dato for siste fornyelse: 30.06.2008

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2021