

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Etalpa 2 mikrogram/ml orala droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml droppar innehåller: Alfakalcidol 2 mikrogram (0,1 mikrogram/droppe).

Hjälpämnen med känd effekt: Etanol, vattenfri 113 mg/ml, metylparahydroxibensoat 1,5 mg/ml, sorbitol 452 mg/ml, makrogolglycerolhydroxistearat 22,6 mg/ml och natrium 23 mg/ml.
För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Orala droppar, lösning.

Klar till lätt ogenomskinlig, färglös lösning med låg viskositet.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomar orsakade av störningar i kalciummetabolismen förorsakade av minskad produktion av 1,25-dihydroxyvitamin D3 såsom renal osteodystrofi, osteomalaci av olika genes, samt idiopatisk och postoperativ hypoparatyreoidism.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna och barn som väger över 20 kg: Initialt 1-2 mikrogram per dygn (10-20 droppar).

Underhållsdosering: 0,25-2 mikrogram per dygn (ca. 3-20 droppar).

Barn som väger mindre än 20 kg: Initialt 0,05 mikrogram per kg och dygn (1 droppe per 2 kg).

Doseringen avrundas uppåt till närmaste hela antal droppar.

Dosen bestäms sedan med ledning av det biokemiska svaret på behandlingen och då i synnerhet av kalciumkoncentrationen i serum.

Dropparna ges oralt med sked.

Behandlingskontroll

Under inställningsperioden bör kontroll av serumkalcium och serumfosfat ske minst 2 gånger i veckan.

Vid hyperkalcemi utsätts behandlingen varpå serumkalcium vanligen normaliseras inom några dagar.

Symtomatisk behandling (vätska, forcerad diures, glukokortikoider) kan dessutom vara indicerad vid svår hyperkalcemi (hyperkalcemisk kris).

Därutöver måste regelbunden kontroll av serumkalcium och serumfosfat ske *minst varje månad*. Detta gäller även patienter som behandlats en längre tid och som förefaller väl inställda. Risken för hyperkalcemi tycks öka markant när mineraliseringsprocessen normaliserats. Dosen bör därför vanligen reduceras vid hållpunkter för läkning av skelettsjukdomen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hyperkalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Under behandling med Etalpa ska nivåerna av serumkalcium och serumfosfat kontrolleras regelbundet. PTH, alkaliskt fosfat och kalcium x fosfatprodukten bör övervakas på klinisk indikation.

Hyperkalcemi kan förekomma hos patienter som behandlas med Etalpa. Av denna anledning bör patienten informeras om de kliniska symtomen vid hyperkalcemi. Tecken på hyperkalcemi är anorexi, trötthet, illamående och kräkningar, förstoppning eller diarré, polyuri, svettningar, huvudvärk, polydipsi, högt blodtryck, somnolens och yrsel.

Hyperkalcemi kan snabbt korrigeras genom att behandlingen avbryts tills plasmakalciumnivåerna återgår till det normala (inom ungefär en vecka). Behandlingen med Etalpa kan sedan återupptas med lägre dos (halva föregående dos) och övervakning av kalciumnivåer.

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

Hos patienter med renal osteodystrofi eller kraftigt nedsatt njurfunktion kan fosfatbindare ges samtidigt med alfakalcidol för att förhindra höjt serumfosfat och potentiell metastatisk förkalkning.

Etalpa ska användas med försiktighet hos patienter med granulomatösa sjukdomar som sarkoidos där känsligheten för D-vitamin ökar.

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

Etalpa orala droppar innehåller upp till 113 mg etanol per dos (en dos på 20 droppar motsvarande 2 mikrogram alfakalcidol), motsvarande 14 vol%. Mängden etanol per dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 3 ml öl, eller 1,5 ml vin. Den låga mängden etanol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Etalpa orala droppar innehåller hjälpämnet sorbitol, 452 mg/ml, motsvarande 452 mg per daglig underhållsdos (2 mikrogram alfakalcidol), eller 6,5 mg sorbitol/kg/dygn för en vuxen (70 kg). Patienter med det sällsynta ärftliga tillståndet fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

Etalpa orala droppar innehåller hjälpämnet metylparahydroxibensoat, som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Etalpa orala droppar innehåller hjälpämnet makrogolglycerolhydroxistearat, som kan förorsaka magbesvär och diarré.

Etalpa orala droppar innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tiaziddiuretika och kalciuminnehållande preparat

Samtidig användning av tiaziddiuretika eller kalciuminnehållande preparat kan öka risken för hyperkalcemi. Kalciumnivåer bör övervakas.

Andra vitamin D innehållande preparat

Samtidig användning av andra vitamin-D-innehållande preparat kan öka risken för hyperkalcemi. Användning av flera D-vitaminanaloger bör undvikas.

Antiepileptika

Antiepileptika (t.ex. barbiturater, fenytoin, karbamazepin eller primidon) har enzyminducerande effekt vilket leder till en ökad metabolism av alfakalcidol. Patienter som tar antiepileptika kan behöva högre dos Etalpa.

Magnesiuminnehållande antacida

Absorptionen av magnesiuminnehållande antacida kan förstärkas av Etalpa vilket ökar risken för hypermagnesemi.

Aluminiuminnehållande preparat

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

Gallsyrabindare

Samtidig oral administrering av gallsyrabindare så som kolestyramin kan försämra tarmens absorption av orala Etalpa formuleringar. Etalpa bör tas minst 1 timme före, eller 4 till 6 timmar efter gallsyrabindare för att minimera risken för interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alfakalcidol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Etalpa skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med alfakalcidol då hyperkalcemi under graviditeten kan orsaka kongenitala missbildningar hos avkomman. Försiktighet bör iaktas vid behandling av kvinnor i fertil ålder.

Amning

Alfakalcidol utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Etalpa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning 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 kliniska studier om Etalpas effekt på fertilitet. En preklinisk studie visade ingen effekt på fertilitet hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alfakalcidol har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och 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.

4.8 Biverkningar

Uppskattningen av frekvensen av biverkningar baseras på en sammanslagen analys av data från kliniska studier och spontan biverkningsrapportering.

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

Njursvikt har rapporterats efter marknadsföring.

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

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hyperkalcemi Hyperfosfatemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Huvudvärk
Sällsynta	Yrsel
Magtarmkanalen	
Vanliga	Buksmärtor och obehag
Mindre vanliga	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	Hyperkalciuri
Mindre vanliga	Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) Nefrolitiasis/Nefrokalcinos
Allmänna 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

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av Etalpa kan leda till hyperkalcemi, detta är övergående då Etalpa sätts ut.

I svåra fall av hyperkalcemi ska allmänna understödjande åtgärder vidtas: rehydrering med iv natriumkloridlösning (påskynda diuresen), mät elektrolyter, kalcium- och njurfunktionsvärden, fastställ elektrokardiografiska abnormiteter, speciellt hos patienter som använder digitalis. Mer specifikt bör behandling med glukokortikosteroider, bisfosfonater, loop-diuretika, kalcitonin och slutligen hemodialys med låg kalciumkoncentration övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin D och analoger, ATC-kod: A11CC03

Alfakalcidol är en potent D-vitaminanalog, som snabbt ombildas i levern till 1,25-dihydroxikolekalciferol, som är den aktiva metaboliten av vitamin D₃. Denna metabolit ökar intestinal kalcium- och fosfatabsorption, ökar tubulär reabsorption av kalcium och fosfat, samt reglerar benmineraliseringen. Alfakalcidol lämpar sig därför till behandling av sjukdomar orsakade av störningar i kalciummetabolismen, vilka kan bero på minskad mängd endogen 1,25-dihydroxikolekalciferol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption sker snabbt och nästan fullständigt.

Halveringstiden för den aktiva metaboliten kalcitriol är ca. 4 timmar och den biologiska effekten kvarstår ca. 3–5 dygn efter seponering.

Utsöndringen sker huvudsakligen via faeces och till viss del även via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den icke-kliniska toxiciteten hos alfakalcidol tillskrivs kalcitriols vitamin D-effekt på kalciumhomeostasen, denna kännetecknas av hyperkalcemi, hyperkalciuri och slutligen förkalkning av mjukdelar.

Alfakalcidol är inte genotoxiskt.

Inga specifika effekter av alfakalcidol på beteende hos avkomman noterades hos råttor. Vad gäller embryo-fetal utveckling, observerades fetal toxicitet (postimplantationsförlust, mindre kullstorlek och lägre vikt) i råttor och kanin vid doser som är tillräckligt höga för att orsaka toxicitet i honorna. Det är känt att höga doser av D-vitamin är teratogent hos försöksdjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri

Makrogolglycerolhydroxistearat

Metylparahydroxibensoat (E218)

Citronsyramonohydrat

Natriumcitrat

Sorbitol (E420)

alfa-tokoferol (E307)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Dropparna är ej blandbara med vatten.

6.3 Hållbarhet

3 år. Bruten förpackning hållbar i 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml glasflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14055

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-03-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-12-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-06-01