

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etalpa i.v. 2 microgram/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Etalpa i.v. oplossing voor injectie bevat 2 microgram alfacalcidol per ml.

Hulpstoffen met bekend effect:

Etalpa i.v. oplossing voor injectie bevat ethanol, natrium en propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, voor intraveneus gebruik.

Etalpa i.v. 2 microgram/ml oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze oplossing.

De pH van de formulering is 7.5. De osmolariteit van de formulering is 8000 mOsm/kg (sterk hypertoon), zie rubriek 4.2.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Etalpa i.v. oplossing voor injectie is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van renale osteodystrofie en voor de behandeling van secundaire hyperparathyroïdie in hemodialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 5).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Wijze van toediening

Etalpa i.v. oplossing voor injectie moet intraveneus worden toegediend, driemaal per week aan het einde van de gebruikelijke hemodialyse sessies van de patiënt. Het wordt als bolus in ongeveer 30 seconden toegediend via de teruglopende lijn (de lijn dient zo kort mogelijk te zijn).

De ampullen ten minste 5 seconden goed schudden voor gebruik.

Het is aan te raden een Etalpa i.v. behandeling bij hemodialyse of peritoneaal dialyse patiënten te starten 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.

De dosering voor Etalpa i.v. moet voor elke patiënt afzonderlijk met zorg bepaald worden door controle van de serumwaarden van PTH, calcium, fosfaat, 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

### *Volwassenen*

De aanbevolen aanvangsdosering is 1 microgram per dialyse. Deze dosering kan worden verhoogd na een interval van tenminste één week totdat de laboratoriumwaarden van de hierboven vermelde parameters binnen het klinisch streefbereik liggen.

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

### *Ouderen*

Klinische ervaring met Etalpa i.v. bij dialyse patiënten van 65 jaar of ouder staft dat de aanbevolen dosering voor volwassenen eveneens gegeven kan worden aan ouderen.

### *Pediatrische patiënten*

Er werd geen literatuur gevonden met betrekking tot het gebruik van Etalpa i.v. bij kinderen. 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.

### *Gestoorde leverfunctie*

De effectiviteit 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 gewoon het voorgeschreven doseerschema.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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, PTH, alkalische fosfatase en het calcium x fosfaat product regelmatig 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 worden 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 sarcoidose 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 i.v. bevat tot 160 mg ethanol per dosis (wat overeenkomt met 4 microgram alfacalcidol), overeenkomend met 10 vol%. De hoeveelheid ethanol per dosis Etalpa i.v. komt overeen met minder dan 4 ml bier of 1,7 ml wijn.

De kleine hoeveelheid ethanol in Etalpa i.v. zal geen merkbare effecten hebben.

Etalpa i.v. bevat 0,14 mmol natrium per dosis (overeenkomend met 4 microgram alfacalcidol). Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Etalpa i.v. bevat 415 mg propyleenglycol per ml overeenkomend met 20,75 mg/kg/dag (wat overeenkomt met 0,1 microgram/kg/dag alfacalcidol). Voorzichtigheid is geboden bij baby's jonger dan 4 weken, in het bijzonder als de baby ook andere middelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

#### **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 anti-convulsiva 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.

#### **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).

Etalpha 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 Etalpha 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 Etalpha op de vruchtbaarheid. In een preklinische studie werd geen effect op de vruchtbaarheid van ratten vastgesteld.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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   | ≥1/10                  |
| Vaak        | ≥1/100 tot <1/10       |
| Soms        | ≥1/1.000 tot <1/100    |
| Zelden      | >1/10.000 tot <1/1.000 |
| Zeer zelden | <1/10.000              |

| <b>Voedings - en stofwisselingsstoornissen</b> |  |
|--|--|
| Vaak:  | Hypercalciëmie<br>Hyperfosfatemie                |
| <b>Psychische stoornissen</b>                  |  |
| Soms:  | Verwarde geestestoestand                         |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                |  |
| Soms:  | Hoofdpijn  |
| Zelden:  | Duizeligheid                                     |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>             |  |
| Vaak:  | Buikpijn en ongemak                              |
| Soms:  | Diarree<br>Braken<br>Obstipatie<br>Misselijkheid |

| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                        |  |
|--|--|
| Vaak:  | Huiduitslag*<br>Pruritus<br>*Verschillende soorten huiduitslag zoals erythemateuze, maculopapulaire en pustulaire werden gemeld. |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>        |  |
| Soms:  | Myalgie  |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                         |  |
| Vaak:  | Hypercalciurie   |
| Soms:  | Nierinsufficiëntie (waaronder acuut nierfalen)<br>Nefrolithiasis/Nefrocalcinose  |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> |  |
| Soms:  | Vermoeidheid/ asthenie / malaise<br>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](http://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- $\alpha$ -hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>), het actieve bestanddeel van Etalpa i.v., is een synthetisch vitamine D analoog. Alfacalcidol is een prodrug die pas actief wordt na metabolisatie tot calcitriol (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). 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 $\alpha$ -hydroxylase gemedieerde enzymatische hydroxylering van calcifediol (25(OH)D<sub>3</sub>). Door de aanwezigheid van de 1 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 rechtsreeks effect op de bijnierschlier en voorkomt hyperplasie van de bijnierschlier. 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 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

Na een éénmalige intraveneuze dosering van 10 microgram Etalpa i.v. aan gezonde vrijwilligers, bedroeg de maximale serum concentratie alfacalcidol 1785 pg/ml gemeten ongeveer 5 minuten na toediening. De gemiddelde maximale (basislijn gecorrigeerde) serum concentratie calcitriol 6,5 uur na toediening was 68 pg/ml.

Alfacalcidol wordt voornamelijk omgezet in de lever. Alfacalcidol wordt omgezet naar de biologische actieve vorm calcitriol, hoofdzakelijk in de lever, door een 25-hydroxylering, gekatalyseerd door mitochondriaal CYP27A1 en microsomaal CYP3A4. Een kleine concentratie-gerelateerde inductie (< tweevoudig) van CYP3A4 werd gevonden in humane hepatocytculturen bij alfacalcidol concentraties tot 200 nM. Het is echter niet waarschijnlijk dat de maximale serum concentraties van alfacalcidol (<50 pg/ml) en calcitriol (31-107 pg/ml) gemeten in de kliniek resulteren in accumulatie van alfacalcidol of calcitriol in de lever. Studies hebben aangetoond het dat niet waarschijnlijk is dat alfacalcidol en calcitriol cytochroom P450 remmen.

De halfwaardetijd van alfacalcidol na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers was 4,3 uur. De halfwaardetijd van calcitriol was 18,3 uur. Na intraveneuze toediening was de klaring voor alfacalcidol 5,9 l/u en de schijnbare klaring (Cl/Fm) van calcitriol was 6,4 l/u.

## 5.3 Gegevens uit 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

Citroenzuurmonohydraat (E330)

Ethanol, watervrij

Natriumcitraat (E331)

Propyleenglycol

Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Etalpha i.v. oplossing voor injectie dient toegediend te worden via een zo kort mogelijke infuuslijn vanwege het risico op absorptie van alfacalcidol door plastic.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Tenzij de methode van openen het risico van microbiologische besmetting uitsluit, dient het product direct na opening gebruikt te worden. Als het product niet direct na opening wordt gebruikt, zijn de bewaarduur en de bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C), de ampullen in de buitenverpakking bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen ampullen (Type 1) in een verpakking van 10 ampullen, elke ampul bevat 0.5 ml of 1 ml oplossing

## **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. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Etalpha i.v. oplossing voor injectie is in het register ingeschreven onder RVG 14698.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 mei 1991

Datum van laatste verlenging: 6 november 2015

## **10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 15 oktober 2021