

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etalpha 1 µg-Kapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 1 µg Alfacalcidol (1- $\alpha$ -Hydroxycholecalciferol).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 99,9 mg Sesamöl.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.  
Braune Weich-Gelatine-Kapseln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Etalpha Kapseln werden angewendet zur Behandlung von Knochenerkrankungen, die aus verringerter endogener Produktion von 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> entstehen, sowie bestimmte andere Vitamin-D-resistente Erkrankungen:

- Renale Osteodystrophie bei chronischer Niereninsuffizienz, speziell unter Hämodialyse (eventuell in Kombination mit phosphatbindenden Substanzen),
- sekundärer Hypoparathyreoidismus,
- Pseudohypoparathyreoidismus,
- Vitamin-D-Mangel-Rachitis,
- hypophosphatämische Vitamin-D-resistente Rachitis,
- Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis,
- Osteomalazie bei Malabsorptions- oder Postgastrektomiesyndrom,
- Osteoporose.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung:

Die Dosierung von Etalpha muss für jeden Patienten sorgfältig festgelegt werden und wird dem individuellen Bedarf angepasst.

#### *Anfangsdosis:*

*Erwachsene und Kinder über 20 kg Körpergewicht:*  
1 µg Alfacalcidol/Tag (1 Kapsel Etalpha 1 µg/Tag).

#### *Kinder unter 20 kg Körpergewicht:*

0,05 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag. Andere Arzneistärken (Etalpha 0,25 µg-Kapseln) sind zu empfehlen.

In der Folge wird die Dosis entsprechend der biochemischen Reaktion auf die Behandlung, insbesondere hinsichtlich der Plasmakalziumwerte angepasst (siehe Abschnitt 4.4).

*Erhaltungsdosis:*

*Erwachsene und Kinder über 20 kg Körpergewicht:*

0,25 – 2 µg Alfacalcidol/Tag

*Kinder unter 20 kg KG:*

Die Dosis muss individuell entsprechend den Plasma-Kalzium-Spiegeln angepasst werden.

*Patienten mit Niereninsuffizienz:*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

*Patienten mit Leberinsuffizienz:*

Grundsätzlich ist die Wirksamkeit von Etalpa bei Patienten mit verminderter Leberfunktion eingeschränkt. Bei Vorliegen einer schweren Leberfunktionsstörung kann die Wirksamkeit wegen einer verminderten Hydroxylierung von 1 $\alpha$ -Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> zu 1 $\alpha$ -25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> oder aber wegen einer verminderten Resorption, z.B. aufgrund eines beeinträchtigten enterohepatischen Kreislaufs, vermindert sein.

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren):*

Es liegen keine speziellen klinischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe vor. Deswegen gibt es keine Empfehlungen über zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen bei dieser Gruppe.

Dauer der Anwendung:

Monate bis Jahre. Die Notwendigkeit zur Therapiefortführung ist in regelmäßigen Intervallen zu prüfen und wird individuell vom Arzt bestimmt.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die Kapseln werden unzerkaut mit Flüssigkeit immer zur gleichen Tageszeit geschluckt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Hyperkalzämie

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Während der Behandlung mit Etalpa sollten die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat regelmäßig überwacht werden. Falls dies klinisch angezeigt ist, sollten PTH, alkalische Phosphatase und das Kalzium x Phosphat Produkt überwacht werden.

Bei Patienten, die mit Etalpa behandelt werden, kann eine Hyperkalzämie auftreten. Daher sollten die Patienten über die klinischen Symptome, die mit einer Hyperkalzämie verbunden sind, informiert

werden. Anzeichen einer Hyperkalzämie sind Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Nausea und Erbrechen, Verstopfung oder Diarrhöe, Polyurie, Schwitzen, Kopfschmerzen, Polydipsie, Hypertonie, Somnolenz und Schwindel.

Eine Hyperkalzämie kann rasch durch ein Absetzen der Behandlung korrigiert werden, bis der Plasmakalziumspiegel normalisiert ist (ca. 1 Woche). Etalpa kann dann mit reduzierter Dosis (der halben vorangegangenen Dosis) mit Überwachung des Kalziums neu begonnen werden.

Eine anhaltende Hyperkalzämie kann zu einer Verschlechterung von Arteriosklerose, Herzklappen-Sklerose oder Nephrolithiasis führen, und daher sollte eine länger andauernde Hyperkalzämie vermieden werden, wenn Etalpa bei diesen Patienten angewendet wird. Eine vorübergehende oder sogar dauerhafte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde beobachtet. Etalpa sollte ebenfalls mit Vorsicht bei Patienten mit Verkalkungen des Lungengewebes eingesetzt werden, da dies zu Herzerkrankungen führen kann.

Bei Patienten mit einer nierenbedingten Knochenerkrankung oder stark reduzierter Nierenfunktion kann ein Phosphat-Binder gleichzeitig mit Alfacalcidol verwendet werden, um erhöhte Serum-Phosphat-Spiegel und eine mögliche metastatische Verkalkung zu verhindern.

Etalpa sollte bei Patienten mit granulomatösen Erkrankungen, wie Sarkoidose, bei denen die Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D aufgrund einer gesteigerten Hydroxylierungsaktivität erhöht ist, mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Digitalis-Glykosiden bei bestehender Hyperkalzämie aufgrund einer Vitamin D-Gabe erhöht das Risiko für Herzrhythmusstörungen.

Etalpa Kapseln enthalten Sesamöl. Sesamöl kann in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Thiaziddiuretika und kalziumhaltige Präparate

Die gleichzeitige Einnahme von Thiaziddiuretika oder kalziumhaltigen Präparaten könnte das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Kalzium-Spiegel sollten überwacht werden.

##### Andere Vitamin-D-haltige Präparate

Die gleichzeitige Einnahme anderer Vitamin-D-haltiger Präparate könnte das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Die Anwendung von mehreren Vitamin D-Analoga sollte vermieden werden.

##### Antikonvulsiva

Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin oder Primidon) haben enzyminduzierende Wirkungen, was zu einer Erhöhung des Alfacalcidol-Stoffwechsels führt. Patienten die Antikonvulsiva erhalten benötigen gegebenenfalls eine höhere Dosierung von Etalpa.

##### Magnesiumhaltige Antazida

Die Resorption von magnesiumhaltigen Antazida kann durch Etalpa verstärkt werden, wodurch das Risiko für eine Hypermagnesämie steigt.

##### Aluminiumhaltige Präparate

Etalpa kann die Serumkonzentration von Aluminium erhöhen. Patienten, die aluminiumhaltige Präparate (z. B. Aluminiumhydroxid, Sucralfat) einnehmen, sollten auf Anzeichen von Aluminium-bedingten Toxizitäten überwacht werden.

#### Gallensäure-Komplexbildner

Die gleichzeitige orale Gabe von Gallensäure-Komplexbildnern wie z.B. Cholestyramin kann die intestinale Resorption von oralen Etalpa Formulierungen beeinträchtigen. Etalpa sollte mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme von Gallensäure-Komplexbildnern verabreicht werden, um das potenzielle Risiko einer Wechselwirkung zu minimieren.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Alfacalcidol bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Etalpa soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Eine Hyperkalzämie während der Schwangerschaft kann zu angeborenen Störungen bei den Nachkommen führen. Vorsicht ist geboten bei Frauen im gebärfähigen Alter.

#### Stillzeit

Alfacalcidol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen oder die Behandlung mit Etalpa unterbrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau.

Säuglinge von Müttern, die Alfacalcidol enthalten, sollen engmaschig auf eine Hyperkalzämie überwacht werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Wirkung von Etalpa auf die Fertilität vor. Eine prä-klinische Studie zeigte keine Auswirkung auf die Fertilität bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Etalpa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sollte der Patient darüber informiert werden, dass es während der Behandlung zu Schwindel kommen kann und dies beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden muss.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Einschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen beruht auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanmeldungen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren verschiedene Hautreaktionen wie Pruritus und Rash, Hyperkalzämie, gastrointestinale Schmerzen/Beschwerden und Hyperphosphatämie.

Seit der Markteinführung wurden Fälle von Nierenversagen berichtet.

Die Nebenwirkungen werden laut MedDRA Systemorganklassen (SOC) aufgelistet und die einzelnen Nebenwirkungen werden nach abnehmender Häufigkeit angeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Hyperkalzämie Hyperphosphatämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Verwirrtheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen
Selten:	Schwindel
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Bauchschmerzen und -beschwerden
Gelegentlich:	Diarrhöe Erbrechen Verstopfung Nausea
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Rash* Pruritus  * Verschiedene Arten von Rash-Reaktionen wie erythematöser, makulo-papulärer und pustulärer wurden berichtet.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Hyperkalziurie
Gelegentlich:	Nierenfunktionsstörung (einschließlich akutem Nierenversagen) Nephrolithiasis/Nephrokalzinose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich:	Müdigkeit/Asthenie/Malaise Kalzinose

#### Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil ist bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen.

## **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Eine zu hohe Aufnahme von Etalpa kann zur Entwicklung einer Hyperkalzämie führen, diese Wirkung ist beim Absetzen jedoch rasch reversibel.

Bei Fällen von schwerer Hyperkalzämie sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Der Patient sollte durch i.v. Salz-Infusionen (Zwangs-Diurese) gut hydriert werden. Außerdem sind eine Messung der Elektrolyte und der Indizes zu den Kalzium- und Nierenfunktionen sowie die Erhebung von elektrokardiographischen Abweichungen angezeigt, vor allem bei Patienten, die einer Digitalis-Behandlung ausgesetzt sind.

Zusätzlich kann eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden, Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und schlussendlich eine Hämodialyse von niedrigem Kalzium-Gehalt in Betracht gezogen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga; ATC-Code: A11CC03

Alfacalcidol (1 $\alpha$ -Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>) wird in der Leber rasch zu 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> umgewandelt. Dies ist der Metabolit von Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>), welcher regulierend auf die Kalzium- und Phosphat-Homöostase wirkt.

Eine beeinträchtigte renale 1 $\alpha$ -Hydroxylation vermindert die 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Produktion. Dies trägt zu Störungen im Mineral-Metabolismus bei, die bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet wurden, einschließlich renaler Knochenkrankungen, zu deren Behandlung hochdosiertes Stamm-Vitamin-D<sub>3</sub> erforderlich ist. Diese Patienten werden auf geringe Alfacalcidol-Dosierungen ansprechen.

Der Hauptwirkmechanismus basiert auf der Erhöhung der zirkulierenden 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel und darüber wird die intestinale Resorption von Calcium und Phosphat erhöht. Die Knochenmineralisation wird gefördert, der Parathormonspiegel gesenkt und die Knochenresorption gehemmt.

Der Hauptvorteil von Alfacalcidol im Vergleich zu Vitamin D3 sind sowohl schnellerer Wirkungseintritt als auch schnellere Wirkungsumkehr, welche eine genauere Dosisanpassung ermöglichen und das Risiko einer andauernden Hyperkalzämie minimieren.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Alfacalcidol ist fettlöslich, und die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Alfacalcidol beträgt fast 100%.

Nach der Resorption wird Alfacalcidol vor allem in der Leber rasch zu 1,25-Dihydroxyvitamin D3 umgewandelt. Die Plasma-Halbwertszeit von Alfacalcidol beträgt 3 Stunden und 1,25-Dihydroxyvitamin D3 tritt binnen 30 Minuten im Plasma auf.

Nach Einzelgabe von Alfacalcidol werden maximale Plasmawerte von 1,25-Dihydroxyvitamin D3 nach 8-12 Stunden erreicht, mit einer Halbwertszeit für 1,25-Dihydroxyvitamin D3 von ca. 35 Stunden.

Der Metabolismus ähnelt jenem des Vitamin D3 nach 25-Hydroxylation zu 1,25-Dihydroxyvitamin D3.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### *Chronische Toxizität*

Die Ergebnisse der chronischen Toxizitätsprüfung wurden als Folge der pharmakologischen Wirkung von Alfacalcidol auf den Calcium-Stoffwechsel gewertet und bestanden vor allem in Hyperkalzämie, Hypercalciurie sowie eventuell Gewebeskalkinosen.

### *Reproduktionstoxizität*

Aus Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit maximal 0,9 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag wurden keine besonderen Wirkungen von Alfacalcidol auf die Fertilität oder das Verhalten der Nachkommen beobachtet. In Bezug auf die embryo-fetale Entwicklung, wurde bei Dosen, die hoch genug waren, um bei den Muttertieren Toxizität zu verursachen fetale Toxizität (Postimplantationsverlust, niedrigere Wurfgröße und niedriges Fetengewicht) beobachtet.

Bei Kaninchenfeten traten ab 0,3 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag intrauterine Wachstumsretardierungen auf. Bei Fertilitätsstudien an Ratten ergab sich bei einer Dosis von 0,9 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag eine geringere Trächtigkeitsrate und eine Verminderung der Wurfgröße.

Hohe Dosen von Vitamin D sind bekanntermaßen bei Versuchstieren teratogen.

Zu Alfacalcidol liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Hohe Vitamin-D-Dosen während der Schwangerschaft sind beim Menschen mit dem Auftreten eines Aortenstenosen-Syndroms und idiopathischer Hyperkalzämie in Verbindung gebracht worden. Es liegen jedoch auch mehrere Fallberichte vor, bei denen nach Verabreichung sehr hoher Dosen normale Kinder geboren wurden. Vitamin D geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

### *Mutagenes Potential*

Alfacalcidol ist nicht genotoxisch und hinsichtlich mutagener Wirkungen als unbedenklich anzusehen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt:

Sesamöl

$\alpha$ -Tocopherol

Kapselhülle:

Gelatine

Glycerol

Kaliumsorbat

Rotes Eisenoxid (E172)

Schwarzes Eisenoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Streifen-Blisterpackungen.

Die Streifen-Blisterpackung besteht aus einem glasklarem PVC-Blisterfilm, einer Aluminium-Durchdrückfolie und einem Aluminium-Laminat-Deckel.

Packungsgrößen: 30 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-19671

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.