

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etalpa 1 µg-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 0,5 ml enthält 1 µg Alfacalcidol (1- α -Hydroxycholecalciferol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle zu 0,5 ml enthält 40 mg Äthanol und 3,4 mg Natriumcitrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, transparente Flüssigkeit, pH 7-8

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etalpa 1 µg-Ampullen werden angewendet zur Behandlung von Knochenerkrankungen, die aus verringerter endogener Produktion von 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ entstehen und/oder mit einer verminderten Resorption von Vitamin D aus dem Magen-Darm-Trakt einhergehen:

- Renale Osteodystrophie bei chronischer Niereninsuffizienz, speziell unter Hämodialyse (eventuell in Kombination mit phosphatbindenden Substanzen);
- Osteomalazie bei Malabsorptions- oder Postgastrektomiesyndrom.

Bei anderen Vitamin-D-resistenten Erkrankungen (Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel-Rachitis, hypophosphatämische Vitamin-D-resistente Rachitis, Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis, Osteoporose) **sollte die orale Anwendung vorgezogen werden.**

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

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

Erwachsene:

Anfangsdosis: 1 µg/Tag.

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

Erhaltungsdosis: 0,25 – 2 µg/Tag.

Kinder und Jugendliche:

Für die parenterale Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

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 α -Hydroxyvitamin D3 zu 1 α -25-Dihydroxyvitamin D3 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.

Hämodialyse:

Die Initialdosis für Erwachsene beträgt 1 μ g/Dialyse.

Als Maximaldosis werden 4 μ g/Dialyse und nicht mehr als 12 μ g/Woche empfohlen.

Dauer der Anwendung:

Bisher liegen klinische Erfahrungen über eine i.v. Behandlung bis zu 2 Jahren vor.

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung.

Intravenöse Injektion als Bolus für ca. 30 Sekunden.

Bei Hämodialyse-Patienten soll die empfohlene intravenöse Dosis für Erwachsene als Bolus für ca. 30 Sekunden in die Rückführungslinie so nahe am Patienten wie möglich am Ende der Hämodialyse verabreicht werden.

Hämodialyse:

Etalpa kann als i.v. Injektion im Anschluss an die Hämodialyse gegeben werden. Die Injektion soll in das venöse Schlauchsystem des Hämodialysators am Ende jeder Dialyse gegeben werden.

Vor Gebrauch schütteln!

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 einer reduzierten 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 enthält bis zu 160 mg Äthanol pro Dosis (entspricht 4 µg Alfacalcidol), entsprechend 10 Vol-%. Die Menge an Äthanol pro Dosis in Etalpa entspricht weniger als 4 ml Bier oder 1,7 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in Etalpa hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Etalpa enthält 0,14 mmol Natrium pro Dosis (entspricht 4 µg Alfacalcidol). Arzneimittel, die weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis enthalten werden als „natriumfrei“ eingestuft.

Etalpa enthält 415 mg Propylenglycol pro ml, das entspricht 20,75 mg/kg/Tag (entsprechend 0,1 µg/kg/Tag an Alfacalcidol). Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

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 ein 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.

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 präklinische 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 | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000, < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000, < 1/1.000 |
| Sehr selten | < 1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

| | |
|--|------------------------------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Häufig | Hyperkalzämie Hyperphosphatämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Gelegentlich | Verwirrtheit |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Gelegentlich | Kopfschmerzen |
| Selten | Schwindel |

| | |
|---|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig | Bauchschmerzen und -beschwerden |
| Gelegentlich | Diarrhöe Erbrechen Verstopfung Nausea |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig | Rash* Pruritus * Verschiedene Arten von Rash-Reaktionen wie erythematöser, makulo-papulärer und pustulärer wurden berichtet. |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Gelegentlich | Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Häufig | Hyperkalziurie |
| Gelegentlich | Nierenfunktionsstörung (einschließlich akutem Nierenversagen) Nephrolithiasis/Nephrokalzinose |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| 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 α -Hydroxyvitamin D₃) wird in der Leber rasch zu 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ umgewandelt. Dies ist der Metabolit von Cholecalciferol (Vitamin D₃), welcher regulierend auf die Kalzium- und Phosphat-Homöostase wirkt.

Eine beeinträchtigte renale 1 α -Hydroxylation vermindert die 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-Produktion. Dies trägt zu Störungen im Mineral-Metabolismus bei, die bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet wurden, einschließlich renaler Knochenerkrankungen, zu deren Behandlung hochdosiertes Stamm-Vitamin-D₃ 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 μ g 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 μ g Alfacalcidol/kg KG/Tag intrauterine Wachstumsretardierungen auf. Bei Fertilitätsstudien an Ratten ergab sich bei einer Dosis von 0,9 μ g 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

Zitronensäure-Monohydrat
Äthanol
Natriumzitat
Propylenglykol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Auf Grund des bestehenden Risikos einer Resorption von Alfacalcidol durch Plastik sollten Etalpa-Ampullen den Patienten so genau wie möglich in einer Serie verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (Typ 1) in Packungen zu 10 Ampullen mit 0,5 ml.

Packungsgrößen: 10 x 0,5 ml.

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.: 1–20154

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. September 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.