

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etalpa 0,25 mikrog kapseli, pehmeä

Etalpa 0,5 mikrog kapseli, pehmeä

Etalpa 1 mikrog kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Etalpa 0,25 mikrog

1 kapseli sisältää: Alfacalsidoli 0,25 mikrog

Etalpa 0,5 mikrog kapseli, pehmeä

1 kapseli sisältää: Alfacalsidoli 0,5 mikrog

Etalpa 1 mikrog kapseli, pehmeä

1 kapseli sisältää: Alfacalsidoli 1 mikrog

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: seesamiöljy 99,9 mg per kapseli
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Valmisteen kuvaus:

Etalpa 0,25 mikrog

valkoinen, ovaalinmuotoinen, läpinäkymätön pehmeä liivatekapseli.

Etalpa 0,5 mikrog kapseli, pehmeä

vaaleanpunainen, ovaalinmuotoinen, läpinäkymätön pehmeä liivatekapseli

Etalpa 1 mikrog kapseli, pehmeä

ruskea, ovaalinmuotoinen, läpinäkymätön pehmeä liivatekapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Endogeenisen 1,25(OH)2D3-tason laskusta johtuvien kalsiumaineenvaihdunnan häiriöiden aiheuttamat sairaudet kuten munuaisperäinen osteodystrofia, eri syistä johtuva osteomalasia sekä idiopaattinen ja postoperatiivinen hypoparatyreoosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Tarvittava Etalpa-annos on yksilöllinen.

Annosteltaessa suun kautta hoito aloitetaan aikuisilla ja yli 20 kg painavilla lapsilla yleensä 1-2 mikrog/vrk. Ylläpito-hoidossa tavallisimmin sopivaksi annokseksi on osoittautunut 0,5-2 mikrog/vrk, mutta vuorokausiannosta voidaan nostaa tarpeen mukaan, ja tarvittava annos voi joskus olla jopa 6 mikrog/vrk.

Alle 20 kg painavilla lapsilla alkuannos on yleensä 0,05 mikrog/kg/vrk. Ylläpitoannos määräytyy vasteen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Hyperkalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Etalpa-hoidon aikana seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti. Parathormonin (PTH), alkalisen fosfataasin ja kalsium-fosfaatti-tulon määrää on seurattava kliinisen tarpeen mukaan.

Etalpa-hoitoa saavilla potilailla saattaa ilmetä hyperkalsemiaa. Tästä syystä potilaille on kerrottava hyperkalsemian kliinisistä oireista. Hyperkalsemian merkkejä ovat anoreksia, väsymys, pahoinvointi ja oksentelu, ummetus tai ripuli, polyuria, hikoilu, päänsärky, polydipsia, korkea verenpaine, uneliaisuus ja kiertohuimaus.

Hyperkalsemia voidaan korjata nopeasti keskeyttämällä hoito, kunnes plasman kalsiumpitoisuudet palaavat normaalille tasolle (noin viikossa). Etalpa-hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa pienemmällä annoksella (puolet aiemmasta annoksesta) ja kalsiumpitoisuutta on seurattava.

Pitkäaikainen hyperkalsemia voi pahentaa arterioskleroosia, sydänläpän skleroosia ja nefrolitiaasia, joten pitkittynyttä hyperkalsemiaa on vältettävä hoidettaessa näitä potilaita Etalpa-valmisteella. Munuaistoiminnan tilapäistä tai jopa pitkäaikaista heikkenemistä on raportoitu. Etalpa-valmistetta on lisäksi käytettävä varoen potilaille, joilla esiintyy keuhkokudoksen kalsifikaatiota, sillä tämä voi johtaa sydänsairauteen.

Potilaille, joilla on munuaisperäinen luunkasvuhäiriö tai vaikea-asteisesti heikentynyt munuaistoiminta voidaan käyttää fosfaattia sitovaa lääkitystä samanaikaisesti alfa-kalsidolin kanssa ehkäisemään seerumin fosfaattipitoisuuden suurenemista ja mahdollista metastaattista kalsifikaatiota.

Etalpa-kapseleita on käytettävä varoen potilaille, joilla on granuloomasairaus, kuten sarkoidoosi, jossa herkkyys D-vitamiinille on lisääntyneen hydroksylaatioaktiivisuuden vuoksi suurentunut.

Digitalisglykosidien käyttäminen D-vitamiinihoidon aiheuttaman hyperkalsemian aikana lisää sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.

Etalpa-kapselit sisältävät seesamiöljyä apuaineena. Seesamiöljy voi aiheuttaa harvinaisena vakavia allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiatsididiureetit ja kalsiumia sisältävät valmisteet

Tiatsididiureettien tai kalsiumia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä hyperkalsemian riskiä. Kalsiumpitoisuuksia on seurattava.

Muut D-vitamiinia sisältävät valmisteet

Muiden D-vitamiinia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä hyperkalsemian riskiä. Useiden D-vitamiinia sisältävien valmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Antikonvulsantit

Antikonvulsanteilla (esim. barbituraatit, fenytoiini, karbamatsepiini ja primidoni) on entsyymejä indusoiva vaikutus, mikä lisää alfa-kalsidolin metaboliaa. Antikonvulsanteja käyttävät potilaat saattaa tarvita suurempia Etalpa-annoksia.

Magnesiumia sisältävät antasidit

Magnesiumia sisältävien antasidien samanaikainen käyttö voi lisätä hypermagnesemian riskiä.

Alumiinia sisältävät valmisteet

Etalpa voi lisätä seerumin alumiinipitoisuutta. Alumiinia sisältäviä valmisteita (esim. alumiinihydroksidi, sukralfaatti) käyttäviä potilaita on seurattava alumiiniin liittyvien toksisuuksien varalta.

Sappihappoja sitovat aineet

Sappihappoja sitovien aineiden, kuten kolestyramiinin, samanaikainen käyttö suun kautta voi heikentää suun kautta otettavan Etalpa-valmisteen imeytymistä suolistossa. Etalpa-kapseleita on otettava vähintään 1 tunti ennen sappihappoja sitovien aineiden ottoa tai 4–6 tuntia sen jälkeen yhteisvaikutusriskin minimoimiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja alfa-kalsidolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Etalpa-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä, sillä raskaudenaikainen hyperkalsemia voi aiheuttaa synnynnäistä vaivaa jälkikasvulle. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa naisia, jotka voivat tulla raskaaksi.

Imetys

Alfa-kalsidoli erittyy ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Etalpa-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jos rintaruokituksen imeväisen äiti on käyttänyt alfa-kalsidolia, on lasta seurattava tarkasti hyperkalsemian varalta.

Hedelmällisyys

Etalpa-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole kliinisesti tutkittu. Prekliinisessä tutkimuksessa valmisteella ei havaittu olevan vaikutusta rottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alfa-kalsidolilla ei ole suoraa haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hoidon aikana mahdollisesti ilmenevästä huimauksesta, joka potilaan on otettava huomioon ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyyttä arvioidaan kliinisistä tutkimuksista sekä spontaanista raportoinnista saatujen tietojen yhdistetyn analyysin perusteella.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat erilaiset iho-oireet, kuten kutina ja ihottuma, hyperkalsemia, ruuansulatuskanavan kipu/vaivat ja hyperfosfatemia.

Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on lueteltu MeDRA:n elinluokkajärjestelmän (SOC) mukaisesti, ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisimmin raportoiduista alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen	Hyperkalsemia Hyperfosfatemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Melko harvinainen	Päänsärky
Harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakipu ja –vaivat
Melko harvinainen	Ripuli Oksentelu Ummetus Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Ihottuma* Kutina *Erilaisia ihottumia, kuten erytematoottista, makulopapulaarista ja pustulaarista ihottumaa on raportoitu.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Hyperkalsiuria
Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) Nefrolitiaasi/nefrokalsinoosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Väsymys/voimattomuus/huonovointisuus Kalsinoosi

Pediatriset potilaat

Havaittu turvallisuusprofiili on samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etalpa-valmisteen liiallinen saanti voi johtaa hyperkalsemian kehittymiseen, mikä voidaan kuitenkin korjata nopeasti lopettamalla hoito.

Vaikeissa hyperkalsemiatapauksissa on annettava tukihoitoa. Potilasta nesteytetään suonensisäisesti keittosuolaliuoksella (tehostettu diureesi) ja elektrolyytti- ja kalsiumarvoja sekä munuaisten toimintaa seurataan. On myös tärkeää seurata sydänsähkökäyrää erityisesti digitalista käyttävillä potilailla. Lisäksi seuraavia hoitoja tulee harkita: glukokortikosteroidit, loop-diureetit, bisfosfonaatit, kalsitoniini ja mahdollisesti matalakalsiuminen hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: D-vitamiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: A11CC03

Etalphan sisältämä alfakalsidoli (1α -hydroksi-D3-vitamiini) eli 1α -hydroksikolekalsiferoli on aktiivin D-vitamiinin esiaste. Se muuttuu elimistössä fysiologiseksi 1,25-dihydroksi-D3-vitamiiniksi hydroksyloitumalla maksassa. Alfakalsidolin aktivoituminen on riippumaton munuaisten toiminnasta ja munuaisissa tapahtuvasta D-vitamiinin aktivoitumisesta. Tämän lisäksi alfakalsidolin edut muihin D-vitamiinijohdoksiin (D2-vitamiini, D3-vitamiini, dihydrotakysteroli) perustuvat siihen, että sen vaikutus alkaa ja päättyy nopeammin, joten sopivan hoitoannoksen määrittäminen on sitä käytettäessä helpompaa. Kliiniseltä teholtaan alfakalsidoli on osoittautunut 1,25-dihydroksi-D3-vitamiinin veroiseksi ja vaikutuksiltaan sen kanssa samanlaiseksi.

1,25-dihydroksi-D3-vitamiini lisää kalsiumin ja fosfaatin absorptiota suolesta sekä nopeuttaa kalsiumin resorptiota vanhasta luusta. Lisäksi D-vitamiini lisää kalsiumin reabsorptiota ja mahdollisesti fosfaatin erittymistä munuaistubuluksissa. Täten D-vitamiini pitää yllä riittävää kalsiumpitoisuutta plasmassa, mikä on olennaista monille elintoiminnoille ja elimistön biokemiallisille reaktioille. Riittävä D-vitamiini- ja kalsiumpitoisuus on erityisen tärkeää lihassoluille sekä luuston uudismuodostukselle ja luuston mineralisaatiolle.

5.2 Farmakokineetiikka

Plasman huippupitoisuus saavutetaan peroraalisella annostuksella noin 12 tunnin kuluttua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alfakalsidolin prekliininen toksisuus johtuu kalsitriolin D-vitamiinivaikutuksesta kalsiumtasapainoon, mille on ominaista hyperkalsemia, hyperkalsiuria ja pehmytkudoksen kalsifikaatio.

Alfakalsidoli ei ole genotoksinen.

Alfakalsidolilla ei ole havaittu olevan erityistä vaikutusta rottien tai kaniin jälkeläisten hedelmällisyyteen tai käyttäytymiseen. Alkion/sikiön kehityksen osalta sikiötoksisuutta (implantaation jälkeinen keskenmeno, poikuekoon pieneneminen ja poikasten pienempi paino) havaittiin käytettäessä emoilte toksisia annoksia. Suurten D-vitamiiniannosten tiedetään olevan teratogeenisiä koe-eläimille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:
Seesamiöljy, puhdistettu
all-rac- α -Tokoferoli (E307)

Kapselin kuori:
Liivate
Glyseroli (E422)
Kaliumsorbaatti (E202)

Etalpha 0,25 microg kapselin kuori sisältää lisäksi: titaanidioksidi (E171).
Etalpha 0,5 microg kapselin kuori sisältää lisäksi: titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).
Etalpha 1 microg kapselin kuori sisältää lisäksi: punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Etalpa 0,25 microg: 30 tai 100 kapselia läpipainopakkauksessa.

Etalpa 0,5 microg: 30, 50, 100 kapselia läpipainopakkauksessa.

Etalpa 1 microg: 30 tai 100 kapselia läpipainopakkauksessa.

Läpipainopakkaukset on valmistettu alumiinista/PVC:stä, ja niissä on polyamidi/alumiinikansi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
55 Industriparken
DK-2750 Ballerup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Etalpa 0,25 microg: 7973

Etalpa 0,5 microg: 13240

Etalpa 1 microg: 7974

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Etalpa 0,25 microg: 03.09.1980 / 29.6.2007

Etalpa 0,5 microg: 23.11.1998/ 15.07.2008

Etalpa 1 microg: 03.09.1980./ 29.6.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2017