SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etalpha 0,25 microgram zachte capsules
Etalpha 1 microgram zachte capsules
Etalpha 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing
Etalpha 1 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Etalpha 0,25 microgram zachte capsules: iedere capsule bevat 0,25 µg alfacalcidol
Etalpha 1 microgram zachte capsules: iedere capsule bevat 1 µg alfacalcidol
Etalpha 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: 1 ml bevat 2 µg alfacalcidol
Etalpha 1 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie: iedere ampul bevat 1 µg alfacalcidol

Hulpstoffen met bekend effect:
Etalpha capsules bevatten sesamolie.
Etalpha druppels bevatten ethanol, sorbitol, methylparahydroxybenzoaat, macrogolglycerolhydroxystearaat en natrium.
Etalpha oplossing voor injectie bevat ethanol, natrium en propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Zachte capsules. Crèmekleurige, ondoorschijnende, ellipsvormige capsules van 0,25 µg en bruine, ondoorschijnende, ellipsvormige capsules van 1 µg
- Druppels voor oraal gebruik, oplossing. Licht troebele tot heldere, kleurloze oplossing.
- Oplossing voor injectie, voor intraveneus gebruik. Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

<u>Zachte capsules, druppels voor oraal gebruik, oplossing</u>
Botaandoeningen waarbij een vermindering van de productie van 1,25-dihydroxy vitamine D in de nieren een oorzakelijke factor kan zijn, zoals:
- Renale osteodystrofie
- Hypofosfatemische vitamine D resistente rachitis
- Profylaxe van renale osteodystrofie bij het kind met nierinsufficiëntie (maar niet bij de volwassene)
- Profylaxe van hypocalciëmie na parathyreoïdectomie bij primaire of secundaire hyperparathyreoïdie
- Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie
- Neonataal rachitisme (Etalpha 2 microgram/ml druppels)

Behandeling van osteoporose: post-menopausale-, seniele-, en osteoporose veroorzaakt door corticoïden.

Oplossing voor injectie
Storingen in het calcium-fosfor metabolisme als gevolg van een verminderde productie van 1,25-dihydroxy vitamine D bij patiënten die langdurige hemodialyse ondergaan.
De intraveneuze oplossing is enkel bedoeld voor gebruik bij storing in het calcium-fosfor metabolisme als gevolg van een verminderde productie van 1,25-dihydroxy vitamine D bij patiënten die langdurige hemodialyse ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De optimale dagdosis van Etalpha moet voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld, afhankelijk van de calcium- en fosfaatplasmaspiegels.
De biochemische reactie op de behandeling bestaat uit een verhoging van het calciumplasmagehalte, een daling van het PTH-gehalte en een geleidelijk afnemen van het alkalische fosfatasegehalte (bij aandoeningen met verstoring van deze parameters).

De normalisering van de biochemische parameters kan enkele maanden vragen, en lange behandelingsperiodes kunnen eveneens nodig zijn vooraleer een verbetering van de beenderletsels radiologisch of histologisch kan worden aangetoond.
De verbetering van klinische symptomen zoals myalgieën en beenderpijn komt meestal voor gedurende de eerste weken van de behandeling.

Wijze van toediening

Volwassenen

Zachte capsules en druppels voor oraal gebruik, oplossing
Etalpha capsules worden oraal ingenomen en in hun geheel ingeslikt.
Etalpha druppels worden oraal ingenomen.

Inname van voeding:
Etalpha capsules en druppels moeten ingenomen worden met eten en/of drinken.

- *Renale osteodystrofie*
  De gebruikelijke aanvangsdosis bedraagt 0,5 tot 1 µg per dag.
  De gebruikelijke onderhoudsdosis (bepaald in functie van calcium- en fosfaatplasmawaarden) ligt tussen 0,5 en 2 µg per dag.
  Een evenwicht wordt bereikt na 7 dagen tot 3 weken. Het is aangewezen dan de calcium- en fosfaatplasmaspiegels en de alkalische fosfatasen te bepalen. Bij normalisering van deze waarden moet de posologie verminderd worden.

- *Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie*
  1 tot 3 µg per dag.

- *Osteoporose*
  De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,5 µg per dag.
  De gebruikelijke onderhoudsdosis (bepaald volgens de klinische respons, de calcium- en fosfaatplasmaspiegels) is minder dan 1 µg per dag.
  De aanbevolen dosis van 0,5 tot 1 µg per dag mag niet overschreden worden.

Oplossing voor injectie

Bij het instellen van een behandeling met Etalpha oplossing voor injectie is het noodzakelijk dat een zeer frequente controle van de biochemische parameters en in het bijzonder van de calciëmie en fosfatemie gebeurt ten einde voor elke individuele patiënt een veilige dosering vast te stellen.

- *Hemodialyse*
  De dosis moet op het einde van elke dialyse toegediend worden via de terugkerende leiding van het hemodialyse apparaat.
  De gebruikelijke aanvangsdosis is 1 µg per dialyse.
  De maximale aanbevolen dosis is 6 µg per dialyse met een maximum van 12 µg per week.

Pediatrische patiënten

Zachte capsules en druppels voor oraal gebruik, oplossing

- *Renale osteodystrofie*
  De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen 0,04 en 0,08 µg per kg gewicht, per dag.
  Daarna wordt de onderhoudsdosis aangepast aan de biochemische parameters. Deze ligt over het algemeen tussen 0,25 en 1 µg per dag.
  Kinderen blijken relatief hogere doses te verdragen dan volwassenen en kunnen soms de volledige dosis voor volwassenen nodig hebben.

- *Profylaxe van renale osteodystrofie*
  Kinderen boven 20 kg: 0,5 tot 1 µg per dag.
  Kinderen van minder dan 20 kg: 0,05 µg/kg/dag.

- *Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie*
  De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen 2 en 4 µg per dag.
  De onderhoudsdosis, gebaseerd op de biochemische parameters ligt rond 1 µg per dag.

- *Hypofosfatemische vitamine D resistente rachitis*
  De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen 0,04 en 0,08 µg per kg gewicht per dag.
  De onderhoudsdosis, gebaseerd op de biochemische parameters ligt tussen 1 en 6 µg per dag.
  De behandeling wordt gewoonlijk geassocieerd met een fosfaat-supplement.
  Bij geassocieerde alopecia ligt de dosis hoger: tot 8 µg per dag.

- *Neonataal rachitisme* (Etalpha 2 microgram/ml druppels)
  De gebruikelijke dosis is 2 tot 4 µg per dag.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Hypercalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens behandeling met Etalpha moeten de serumcalcium- en serumfosfaatspiegels regelmatig gecontroleerd worden. PTH, alkalische fosfatase en het calcium x fosfaat product moeten gecontroleerd worden zoals klinisch aangewezen is.

Bij patiënten die met Etalpha worden behandeld, kan hypercalciëmie optreden. Daarom moeten patiënten worden ingelicht over de klinische symptomen van hypercalciëmie. Tekenen van hypercalciëmie zijn: anorexia, vermoeidheid, misselijkheid en braken, constipatie of diarree, polyurie, zweten, hoofdpijn, polydipsie, hypertensie, slaperigheid en duizeligheid.

Hypercalciëmie kan snel gecorrigeerd worden door de behandeling te staken totdat de plasmacalciumspiegels weer normaal zijn (in ongeveer één week). De behandeling met Etalpha kan daarna opnieuw worden opgestart met een verlaagde dosis (de helft van de vorige dosis) en met controle van de calciumspiegel.

Langdurige hypercalciëmie kan leiden tot verergering van atherosclerose, hartklepsclerose of nefrolithiase en daarom moet langdurige hypercalciëmie vermeden worden wanneer Etalpha bij deze patiënten wordt gebruikt. Tijdelijke of zelfs langdurige verslechtering van de nierfunctie is waargenomen. Etalpha moet ook met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met verkalking van het longweefsel omdat dit tot een hartaandoening kan leiden.

Aan patiënten met een door nierziekte ontstane botaandoening of een ernstige nierfunctiestoornis kan een fosfaatbinder gelijktijdig met alfacalcidol worden gegeven om een verhoogd serumfosfaatgehalte en potentiële metastatische verkalking te voorkomen.

Etalpha moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met granulomateuze ziekten zoals sarcoïdose, omdat de gevoeligheid voor vitamine D verhoogd is door toegenomen hydroxylatie-activiteit.

Gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden in aanwezigheid van hypercalciëmie als gevolg van toediening van vitamine D verhoogt de kans op hartartimieën (zie rubriek 4.5).

<u>Enkel voor Etalpha capsules:</u>
Etalpha capsules bevat sesamolie als hulpstof. In zeldzame gevallen kan sesamolie ernstige allergische reacties veroorzaken.

<u>Enkel voor Etalpha druppels:</u>
Etalpha druppels voor oraal gebruik bevat tot 340 mg ethanol per dosis (wat overeenkomt met 6 microgram alfacalcidol), overeenkomend met 14 vol%. De hoeveelheid ethanol per dosis Etalpha komt overeen met minder dan 9 ml bier of 4,5 ml wijn. De kleine hoeveelheid ethanol in Etalpha zal geen merkbare effecten hebben.

Etalpha druppels voor oraal gebruik bevat 452 mg sorbitol/ml als hulpstof, wat overeen komt met 452 mg per dagelijkse onderhoudsdosis (2 microgram alfacalcidol), of 6,5 mg sorbitol/kg/dag voor een volwassene (70 kg). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Etalpha druppels voor oraal gebruik bevat methylparahydroxybenzoaat als hulpstof. Methylparahydroxybenzoaat kan (mogelijk vertraagde) allergische reacties veroorzaken.

Etalpha druppels voor oraal gebruik bevat macrogolglycerolhydroxystearaat als hulpstof. Macrogolglycerolhydroxystearaat kan maagklachten en diarree veroorzaken.

Etalpha druppels voor oraal gebruik bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

<u>Enkel voor Etalpha oplossing voor injectie:</u>
Etalpha oplossing voor injectie bevat tot 160 mg ethanol per dosis (wat overeenkomt met 4 microgram alfacalcidol), overeenkomend met 10 vol%. De hoeveelheid ethanol per dosis Etalpha komt overeen met minder dan 4 ml bier of 1,7 ml wijn. De hoeveelheid ethanol in Etalpha zal geen merkbare effecten hebben.

Etalpha oplossing voor injectie bevat 0,14 mmol natrium per dosis (wat overeenkomt met 4 microgram alfacalcidol). Producten die minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis bevatten worden beschouwd als in wezen ‘natriumvrij’.

Etalpha oplossing voor injectie 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 calciumhoudende preparaten
Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica of calciumhoudende preparaten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. Calciumspiegels moeten gecontroleerd worden.

Andere vitamine D bevattende preparaten
Gelijktijdig gebruik van andere vitamine D bevattende preparaten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. Gebruik van meerdere vitamine D-analogen moet vermeden worden.

Anticonvulsiva
Anticonvulsiva (bv. barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of primidon) hebben enzyminducerende effecten die tot een verhoogde metabolisatie van alfacalcidol leiden.
Patiënten die anticonvulsiva innemen, kunnen hogere doses Etalpha nodig hebben.

Magnesiumhoudende antacida
De absorptie van magnesiumhoudende antacida kan versterkt worden door Etalpha, waardoor het risico op hypermagnesiëmie verhoogt.

Aluminiumhoudende preparaten
Etalpha kan de serumconcentratie van aluminium verhogen. Patiënten die aluminiumhoudende preparaten innemen (bv. aluminiumhydroxide, sucralfaat) moeten gecontroleerd worden op tekenen van aluminium-gerelateerde toxiciteiten.

Galzuurbindende harsen
Gelijktijdige orale toediening van galzuurbindende harsen zoals colestyramine kan de darmabsorptie van orale Etalpha formuleringen verminderen. Om het potentiële risico op interactie te verminderen, dient Etalpha ten minste 1 uur voor of 4 tot 6 uur na de inname van het galzuurbindend hars te worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van Etalpha met digitalis glycosiden vereist een bijzondere controle van de calciëmie: bij hypercalciëmie kan het arytmogeen effect van hartglycosiden gepotentialiseerd worden.

Bij de toediening van vloeibare paraffine kan de intestinale resorptie van Etalpha verminderd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van alfacalcidol bij zwangere vrouwen. Hypercalciëmie tijdens de zwangerschap kan foetale misvormingen veroorzaken, zoals aortastenose, retinopathie en mentale of fysieke retardatie. Hypercalciëmie bij de moeder kan ook een verlaging van de PTH-waarden bij de pasgeborenen veroorzaken met als gevolg hypocalciëmie, tetanie en convulsies.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken.
Etalpha mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, omdat hypercalciëmie tijdens de zwangerschap congenitale stoornissen bij de nakomelingen kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Borstvoeding

Alfacalcidol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er moet een beslissing genomen worden om ofwel de borstvoeding te staken, ofwel de behandeling met Etalpha te staken of er niet mee te beginnen, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.
Zuigelingen die borstvoeding krijgen van vrouwen die alfacalcidol gebruikt hebben, moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op hypercalciëmie.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische studies beschikbaar over het effect van Etalpha op de vruchtbaarheid. Een preklinische studie toonde geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alfacalcidol heeft geen of een te verwaarlozen directe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënt dient echter te worden geïnformeerd dat duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling en hij dient hiermee rekening te houden wanneer hij een voertuig bestuurt of machines bedient.

4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens afkomstig uit klinische studies en spontane meldingen.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn uiteenlopende huidreacties zoals pruritus en uitslag, hypercalciëmie, pijn/ongemak in het maagdarmkanaal en hyperfosfatemie.

De bijwerkingen zijn geordend volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen, waarbij de meest voorkomende bijwerking op de eerste plaats staat. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	Hypercalciëmie Hyperfosfatemie
Psychiatrische stoornissen	
Soms:	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms:	Hoofdpijn
Zelden:	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Pijn en ongemak in de buik
Soms:	Diarree Braken Constipatie Misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Uitslag* *Er zijn verschillende types uitslag gemeld, zoals erythemateuze, maculo-papuleuze en pustuleuze uitslag. Pruritus Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Hypercalciurie
Soms:	Verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) Nefrolithiase/ Nefrocalcinose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Vermoeidheid/asthenie/malaise Calcinose

Pediatrische patiënten
Het waargenomen veiligheidsprofiel is vergelijkbaar bij 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden in België via het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

en in Luxemburg via

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Overdosering

Symptomen
De tekenen van overdosering kunnen verband houden met hypercalciëmie en leiden tot een algemeen gevoel van vermoeidheid, slaperigheid, hoofdpijn, anorexia, droge mond, uitdroging, polydipsie, polyurie, metaalsmaak, misselijkheid, braken, obstipatie of diarree, ataxie, exantheem, hypotonie (in het kind), spierpijn, botpijn en prikkelbaarheid.

Latere tekenen zijn rhinorroe, pruritus, nefrocalcinose en een vermindering van het nierfunctioneren met polyurie, nycturie, polydipsie, hypostenurie en proteïnurie, osteoporose bij volwassenen en groeiretardatie bij kinderen, gewichtsverlies, bloedarmoede, verkalking van het bindvlies, fotofobie, metastatische calcificatie, pancreatitis, algemene verkalking van de bloedvaten, convulsies.

Management
Om overdosering te voorkomen, is het noodzakelijk om de calciumplasmaconcentraties tussen 9 en 10 mg/dl (4,5 tot 5 mEq/l) te houden. In geval van ernstige hypercalciëmie is ziekenhuisopname noodzakelijk.
De behandeling bestaat uit het stoppen van de toediening van Etalpha en elk calciumsupplement.

In ernstige gevallen van hypercalciëmie moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen: houd de patiënt goed gehydrateerd door i.v. infusie van zoutoplossing (geforceerde diurese), meting van elektrolyten, calcium- en nierfunctie-indices, beoordeling van elektrocardiografische abnormaliteiten, vooral bij patiënten op digitalis. Indien nodig, moet behandeling met corticosteroïden, lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en uiteindelijk hemodialyse met een laag calciumgehalte worden overwogen.

In geval van acute intoxicatie na een massale orale inname, moet maagspoeling worden uitgevoerd of moet braken worden geïnduceerd als de inname recent is. Als het product niet meer in de maag zit, kan de toediening van paraffineolie de uitscheiding van feces bevorderen. Wanneer de normocalciëmie wordt bereikt, wordt de behandeling voortgezet, indien nodig met een lagere dosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Vitamine D analogen, ATC Code: A11CC03

Etalpha (1-alfa-hydroxyvitamine D3) wordt in het organisme omgezet in de biologisch actieve vorm van vitamine D3, nl. 1,25-dihydroxyvitamine D3.
Onder normale omstandigheden wordt vitamine D3 in de lever in 25-hydroxyvitamine D3 omgezet, dat kwantitatief de belangrijkste metaboliet is die circuleert. De verdere activering naar 1,25-dihydroxy vitamine D3 gebeurt in de nieren.
1,25-dihydroxy vitamine D3 is de fysiologisch meest actieve vorm van vitamine D.
Het stimuleert de intestinale calcium- en fosfaatabsorptie en speelt een essentiële rol bij de regulatie van botmineralisatie, stimuleert de calcium tubulaire reabsorptie in de nieren en remt de secretie van parathormoon (PTH) af.
De 25-hydroxylatie van vitamine D wordt zelden verstoord, daarentegen wordt de 1-alfa-hydroxylering, onder controle van PTH-, calcium- en fosfaatspiegels en waarschijnlijk 1,25-dihydroxy vitamine D spiegels veel vaker verstoord. Aandoeningen waarbij 1-hydroxylatie verstoord is, leiden tot intestinale malabsorptie van calcium en daardoor tot hypocalcemie, hyperparathyreoïdie en uiteindelijk tot osteodystrofie.
Etalpha bezit al een hydroxylgroep in positie 1 en wordt onmiddellijk in de 1,25-dihydroxy vitamine D omgezet, zelfs wanneer de renale 1-hydroxylatie inactief is en wanneer een behandeling met vitamine D weinig of geen effect heeft op het fosfaat- en calciummetabolisme.

Retrocontrole-mechanismen van 1-hydroxylatie in de nieren en dus circulerende spiegels van 1,25-dihydroxy vitamine D3 worden in "bypass" gezet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt Etalpha snel en volledig geabsorbeerd wanneer de lipiden-absorptie normaal is.
Het aantal studies na I.V.-toediening is beperkt maar er wordt getoond dat intraveneuze toediening van Etalpha gevolgd wordt door een stijging van de spiegels van 1,25-dihydroxy vitamine D die reeds tijdens de eerste uren na toediening kan worden aangetoond.
Op grond van fysico-chemische eigenschappen van Etalpha is het waarschijnlijk dat overgang naar de moedermelk gebeurt en in elk geval kan overgang van bioactieve metabolieten verwacht worden.
Na absorptie wordt het gebonden aan chylomicrons in de lymfe en daarna aan een specifiek globuline (vitamine D binding proteïne) in het plasma.
Met de huidige kennis is het niet geweten of Etalpha doordringt in de moedermelk.
In normale omstandigheden ondergaat 1,25-dihydroxyvitamine D een bijkomende hydroxylatie in positie 24 met vorming van 1,24,25- trihydroxyvitamine D. Alhoewel al de metabolieten van vitamine D nog niet geïdentificeerd werden, wordt aangenomen dat de hepatische microsomiale enzymen bij de verdere biotransformatie van gehydroxyleerde metabolieten van vitamine D tussenkomen.
De producten van biotransformatie worden voornamelijk in de feces via de gal uitgescheiden.
Na eenmalige orale of intraveneuze toediening van radioactieve 1,25-hydroxy vitamine D wordt 19 % tot 41 % van de radioactiviteit in de urine teruggevonden na 6 à 10 dagen.

5.3 Gegevens uit het 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.
Bij ratten en konijnen werden geen specifieke effecten van alfacalcidol waargenomen op de vruchtbaarheid of op het gedrag van de nakomelingen. Wat de embryo-foetale ontwikkeling betreft, werd foetale toxiciteit (post-implantatie verlies, minder nakomelingen per worp en lager geboortegewicht) waargenomen bij doses die hoog genoeg waren om toxiciteit bij de moederdieren te veroorzaken. Het is bekend dat hoge doses vitamine D teratogeen zijn bij proefdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules 0,25 microgram:
Sesamolie, all-rac-α-tocopherol, glycerol, kaliumsorbaat, titanium dioxide, gelatine

Capsules 1 microgram:
Sesamolie, all-rac-α-tocopherol, glycerol, kaliumsorbaat, zwarte ijzeroxide (E172), rode ijzeroxide (E172), gelatine

Druppels:
Macrogolglycerolhydroxystearaat, citroenzuur, natriumcitraat, sorbitol, all-rac-α-tocopherol, methylparahydroxybenzoaat, ethanol, gezuiverd water

Oplossing voor injectie:
Citroenzuur, ethanol, natriumcitraat, propyleenglycol, water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Etalpha 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing kunnen niet verdund worden met water.

Etalpha 1 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie dient steeds toegediend te worden in een lijn zo dicht mogelijk bij de patiënt gezien het risico van adsorptie van alfacalcidol door plastiek.

6.3 Houdbaarheid

Etalpha 0,25 microgram zachte capsules	3 jaar
Etalpha 1 microgram zachte capsules	3 jaar
Etalpha 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing	3 jaar
Etalpha 1 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie	3 jaar

Etalpha 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing:
Houdbaarheid na eerste opening en bewaard in de koelkast (2°C-8°C): 4 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Etalpha 0,25 microgram zachte capsules bewaren beneden 25°C.
Etalpha 1 microgram zachte capsules bij kamertemperatuur (15° - 25° C) bewaren.
De druppels bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
De oplossing voor injectie bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) en de ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Capsules 0,25 microgram:
Verpakking van 30 en 50 capsules in een aluminium/PVC blisterverpakking met polyamide/aluminium folie

Capsules 1 microgram:
Verpakking van 30, 50 en 100 capsules in een aluminium/PVC blisterverpakking met polyamide/aluminium folie.

Druppels 2 microgram/ml:
Flesje van 10 ml - 1 druppel = 0,1 µg

Oplossing voor injectie 1 microgram/0,5 ml:
Doos van 10 ampullen met 0,5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Etalpha 0,25 microgram zachte capsules	BE118456
Etalpha 1 microgram zachte capsules	BE233834
Etalpha 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing	BE159187
Etalpha 1 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie	BE164595

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 1981
Datum van laatste verlenging: 30 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2021