

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Etalpa 0,25 µg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 0,25 µg de Alfacalcidol.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Etalpa está indicado no tratamento de doenças causadas por distúrbios do metabolismo fosfocálcico devido a uma produção reduzida de 1,25 α hidroxivitamina D3 tais como:

Osteodistrofia renal
Hipoparatiroidismo
Pseudohipoparatiroidismo
Raquitismo por deficiência de vitamina D
Raquitismo resistente à vitamina D
Osteomalacia em casos de má absorção e hipocalcemia neonatal ou raquitismo

4.2 Posologia e modo de administração

Dose inicial:

Adultos e crianças com mais de 20 kg: 1µg por dia.

Em casos de osteodistrofia progressiva, é possível obter uma resposta mais rápida com a administração de doses mais elevadas, como 4-6 µg /por dia.

Crianças com menos de 20 kg : 0,04-0,08 µg/Kg por dia.

As crianças parecem tolerar doses relativamente mais altas do que os adultos, pelo que em casos de necessidade pode ser administrada uma dose de adultos.

Dose de manutenção:

0,25 a 1 µg por dia.

É importante estabelecer a dosagem de acordo com a resposta bioquímica ao tratamento para evitar a Hipercalcemia.

A maioria dos doentes reage a doses entre 1 e 3 µg por dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipercalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com Etalpa, os níveis séricos de cálcio e fosfato devem ser monitorizados regularmente. A PTH, fosfatase alcalina e o produto do cálcio e fosfato devem ser monitorizados como clinicamente indicado.

Pode ocorrer hipercalcemia em doentes tratados com Etalpa. Por esta razão, os doentes devem ser informados acerca dos sintomas clínicos relacionados com hipercalcemia. Os sinais de hipercalcemia são anorexia, fadiga, náuseas e vômitos, obstipação ou diarreia, poliúria, transpiração, cefaleia, polidipsia, hipertensão, sonolência e vertigens.

A hipercalcemia pode ser rapidamente corrigida com a interrupção do tratamento até que os níveis plasmáticos de cálcio voltem ao normal (em aproximadamente uma semana). O Etalpa pode então ser reiniciado numa dosagem reduzida (metade da dosagem anterior), acompanhado de monitorização do cálcio (ver secção 4.8).

Uma hipercalcemia prolongada pode agravar arteriosclerose, esclerose das válvulas cardíacas ou nefrolitíase, pelo que deve ser evitada quando o Etalpa é utilizado por estes doentes. Foi observada deterioração transitória ou mesmo de longa duração da função renal. O Etalpa deve também ser utilizado com precaução em doentes com calcificação dos tecidos pulmonares, uma vez que pode ocorrer doença cardíaca.

Em doentes com osteodistrofia renal ou função renal gravemente reduzida, pode ser utilizado um agente ligante do fosfato em simultâneo com o Alfacalcidol, de forma a prevenir o aumento sérico do fosfato e potencial calcificação metastática.

O Etalpa deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças granulomatosas, tais como sarcoidose, onde a sensibilidade à vitamina D se encontra aumentada devido ao aumento da hidroxilação.

O uso concomitante de glicósidos digitálicos, na presença de uma hipercalcemia causada pela administração de vitamina D, aumenta o potencial para arritmias cardíacas.

O Etalpa cápsulas contém óleo de sésamo como excipiente. O óleo de sésamo pode originar raramente reações alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos tiazídicos e preparações contendo cálcio

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos ou preparações contendo cálcio podem aumentar o risco de hipercalcemia. Os níveis de cálcio devem ser monitorizados.

Outras preparações contendo vitamina D

O uso concomitante de outras preparações contendo vitamina D podem aumentar o risco de hipercalcemia. O uso de múltiplos análogos de vitamina D deve ser evitado.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes (por exemplo: barbitúricos, fenitoína, carbamazepina ou primidona) apresentam efeitos indutores de enzimas, resultando num metabolismo aumentado do Alfacalcidol. Doentes em tratamento com anticonvulsivantes podem necessitar de doses superiores de Etalpa.

Sequestradores de ácidos biliares

A administração oral concomitante de sequestradores de ácidos biliares, como a colestiramina, pode impedir a absorção intestinal de formulações orais de Etalpa. O Etalpa deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 4 a 6 horas após a toma de sequestradores de ácidos biliares, de forma a minimizar o potencial risco de interação.

Antiácidos contendo magnésio

A absorção de antiácidos contendo magnésio pode ser aumentada pelo Etalpa, aumentando o risco de hipermagnesiemia.

Preparações contendo alumínio

O Etalpa pode aumentar a concentração sérica de alumínio. Doentes em tratamento com preparações contendo alumínio (por exemplo: hidróxido de alumínio, sucralfato) devem ser monitorizados para sinais de toxicidade relacionada com o alumínio.

4.6 Gravidez, fertilidade e amamentação

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Alfacalcidol em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Etalpa não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário, dado que a hipercalcemia durante a gravidez pode originar malformações congénitas na descendência. Devem ser tomadas precauções em mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

O alfacalcidol é excretado no leite humano. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Etalpa, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Os lactentes de mães em tratamento com Alfacalcidol devem ser cuidadosamente monitorizados para a hipercalcemia.

Fertilidade

Não está disponível informação clínica relativamente ao efeito do Alfacalcidol na fertilidade. Um estudo pré-clínico demonstrou não haver efeito na fertilidade em ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Etalpa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, o doente deve ser informado que podem ocorrer tonturas durante o tratamento e tomar isso em consideração se conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A estimativa da frequência de efeitos indesejáveis baseia-se numa análise conjunta de dados de ensaios clínicos e de notificação espontânea.

Os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência são várias reações cutâneas, como prurido e erupção cutânea, hipercalcemia, dor/desconforto gastrointestinal e hiperfosfatémia.

Foi relatada falência renal após comercialização.

Os efeitos indesejáveis encontram-se enumerados por classes de sistemas de órgãos MedDRA e os efeitos indesejáveis individuais estão listados começando pelos mais frequentemente relatados. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade.

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muito raras $< 1/10.000$

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Hipercalcemia Hiperfosfatémia
Doenças do foro psiquiátrico	

Pouco frequentes:	Estado de confusão
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes:	Cefaleia
Raras:	Tonturas
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal e desconforto
Pouco frequentes:	Diarreia Vómitos Obstipação Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Erupção cutânea* Prurido *Foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como eritematosa, maculo-papular e pustular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Hipercalciúria
Pouco frequentes:	Insuficiência renal (incluindo falência renal aguda) Nefrolitíase/Nefrocalcinose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Fadiga/astenia/mal-estar Calcinose

População pediátrica

O perfil de segurança observado é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A utilização excessiva de Etalpa pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia; no entanto, o efeito pode ser rapidamente revertido com a descontinuação do tratamento.

Nos casos graves de hipercalcemia devem ser tomadas medidas gerais de suporte: manter o doente bem hidratado com uma perfusão salina i.v. (forçando a diurese), medir os eletrólitos, cálcio e índices da função renal, bem como avaliar alterações eletrocardiográficas, especialmente em doentes em tratamento com digitálicos. Mais especificamente, deve ser considerado um tratamento com glucocorticosteroides, diuréticos de ansa, bifosfonatos, calcitonina e, eventualmente hemodiálise com baixo teor de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.3 Vitaminas D, código ATC: A11CC03
ALFACALCIDOL

Etalpa é um análogo da 1,25 dihidróxido vitamina D3 que é transformado rapidamente no organismo noutra substância - a forma biologicamente ativa da vitamina D3.

Em estudos demonstrou-se que a vitamina D3 requer subsequente ativação para que possa exercer os seus efeitos característicos a nível dos tecidos envolvidos. A primeira fase de ativação da vitamina D3 acontece no fígado e o produto resultante é o 25-hidroxivitamina D3 que é o principal metabolito em circulação. A última ativação na 1,25 dihidróxido vitamina D3 acontece a nível renal. Sabe-se que a 1,25 dihidróxido vitamina D3 é a forma fisiologicamente ativa da vitamina D3 que estimula a absorção intestinal do cálcio e fosfatos na mobilização do cálcio ósseo e na reabsorção renal de cálcio.

A hidroxilação na posição 25 pelo metabolismo da vitamina D3 é raramente perturbada, enquanto a hidroxilação na posição 1 do complexo, devido a diferentes fatores que regem o cálcio sérico, os fosfatos, e as taxas de hormonas paratiroides estão mais suscetíveis a interferência. Os problemas que incorrem em interrupção desse controlo ou no qual as localizações renais para a hidroxilação na posição 1 são destruídas, levam a uma redução na produção de 1,25 dihidróxido vitamina D3, resultando numa deficiência da absorção intestinal de cálcio, hipocalcemia, hiperfosfatémia, hiperparatiroidismo e finalmente em osteodistrofia. Se a produção renal de 1,25 dihidróxido vitamina D3 é alterada ou suspensa, o tratamento com a vitamina D3 terá pouco ou nenhum efeito sobre o metabolismo de cálcio. Somente as substâncias que não têm que passar pelo processo de hidroxilação nos rins serão terapeuticamente ativas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Alfacalcidol é solúvel em gordura e a sua biodisponibilidade oral é próxima dos 100%. Após a sua absorção, o Etalpa é rapidamente convertido em 1,25-dihidroxitamina D3, predominantemente no fígado. A semi-vida no plasma é de 3 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade não clínica do Alfacalcidol é atribuída ao efeito conhecido da vitamina D do calcitriol na hemostase do cálcio, sendo caracterizada por hipercalcemia, hipercalciúria e eventual calcificação de tecidos moles.

O Alfacalcidol não é genotóxico.

Não foram observados efeitos específicos do Alfacalcidol na fertilidade ou comportamento na descendência de ratos e coelhos. Em termos de desenvolvimento embrio-fetal, foi observada toxicidade fetal (perda pós-implantação, menor tamanho e menor peso das crias) em doses suficientemente elevadas para causar toxicidade nas progenitoras. Elevadas doses de vitamina D são conhecidas como teratogénicas em animais experimentais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de sésamo, all-rac- α -tocoferol, gelatina, glicerol, sorbato de potássio e dióxido de titânio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/ alumínio cobertos de poliamida.

Embalagem com 10, 30 e 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

APROVADO EM 17-12-2020 INFARMED

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 – Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8532499 no Infarmed, I.P. - Blister - 30 unidade(s)

Nº de registo: 8532481 no Infarmed, I.P. - Blister - 10 unidade(s)

Nº de registo: 8532408 no Infarmed, I.P. - Blister - 100 unidade(s)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 4 de Agosto de 1981

Data da última renovação: 9 de Fevereiro de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Etalpa 0,5 µg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 0,5 µg de Alfacalcidol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas de gelatina cor de rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em estudos clínicos, Etalpa demonstrou ser eficaz no tratamento de patologias do metabolismo fosfocálcico resultantes duma redução na produção de 1,25 dihidróxido de vitamina D3 a nível renal, assim como outras situações de "deficiência de vitamina D3" tais como:

- Osteodistrofia renal
- Hipoparatiroidismo
- Osteodistrofia hipofosfatémica
- Raquitismo causado por deficiência em vitamina D
- Osteomalacia
- Osteomalacia pós-gastrectomia

No tratamento da osteodistrofia, Etalpa deverá ser administrado simultaneamente com um agente fixador de fosfato. A diminuição ou melhoria dos sintomas clínicos como a miopatia e ostealgia é observada com frequência durante as primeiras semanas de tratamento. A reação bioquímica ao tratamento é manifestada através de um aumento do cálcio, ou redução dos níveis de hormonas paratiroides, e depois de vários meses, pode ocorrer uma redução gradual nas percentagens de fosfatase alcalina na normalização dos parâmetros bioquímicos do sangue, podendo isso exigir um período mais alongado de tratamento antes que uma melhoria nas lesões ósseas possa ser estabelecida através de radiografia ou histologia. Estão disponíveis estudos com o uso de Etalpa no tratamento de osteoporose.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: Iniciar com 1 µg diário, ajustando depois de acordo com a resposta bioquímica ao tratamento e, particularmente no que respeita ao nível sérico de cálcio.

Em certos casos de osteodistrofia progressiva, é possível obter uma resposta mais rápida com a administração de doses mais altas, como 4-6 µg por dia.

Crianças: Iniciar com 0,04-0,08 µg/Kg diários e depois ajustar de acordo com a resposta bioquímica.

As crianças parecem tolerar doses relativamente mais altas do que os adultos, pelo que em casos de necessidade pode ser administrada uma dose de adultos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipercalcémia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com Etalpa, os níveis séricos de cálcio e fosfato devem ser monitorizados regularmente. A PTH, fosfatase alcalina e o produto do cálcio e fosfato devem ser monitorizados como clinicamente indicado.

Pode ocorrer hipercalcemia em doentes tratados com Etalpa. Por esta razão, os doentes devem ser informados acerca dos sintomas clínicos relacionados com hipercalcemia. Os sinais de hipercalcemia são anorexia, fadiga, náuseas e vômitos, obstipação ou diarreia, poliúria, transpiração, cefaleia, polidipsia, hipertensão, sonolência e vertigens.

A hipercalcemia pode ser rapidamente corrigida com a interrupção do tratamento até que os níveis plasmáticos de cálcio voltem ao normal (em aproximadamente uma semana). O Etalpa pode então ser reiniciado numa dosagem reduzida (metade da dosagem anterior), acompanhado de monitorização do cálcio (ver secção 4.8).

Uma hipercalcemia prolongada pode agravar arteriosclerose, esclerose das válvulas cardíacas ou nefrolitíase, pelo que deve ser evitada quando o Etalpa é utilizado por estes doentes. Foi observada deterioração transitória ou mesmo de longa duração da função renal. O Etalpa deve também ser utilizado com precaução em doentes com calcificação dos tecidos pulmonares, uma vez que pode ocorrer doença cardíaca.

Em doentes com osteodistrofia renal ou função renal gravemente reduzida, pode ser utilizado um agente ligante do fosfato em simultâneo com o Alfacalcidol, de forma a prevenir o aumento sérico do fosfato e potencial calcificação metastática.

O Etalpa deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças granulomatosas, tais como sarcoidose, onde a sensibilidade à vitamina D se encontra aumentada devido ao aumento da hidroxilação.

O uso concomitante de glicósidos digitálicos, na presença de uma hipercalcemia causada pela administração de vitamina D, aumenta o potencial para arritmias cardíacas.

O Etalpa cápsulas contém óleo de sésamo como excipiente. O óleo de sésamo pode originar raramente reações alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos tiazídicos e preparações contendo cálcio

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos ou preparações contendo cálcio podem aumentar o risco de hipercalcemia. Os níveis de cálcio devem ser monitorizados.

Outras preparações contendo vitamina D

O uso concomitante de outras preparações contendo vitamina D podem aumentar o risco de hipercalcemia. O uso de múltiplos análogos de vitamina D deve ser evitado.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes (por exemplo: barbitúricos, fenitoína, carbamazepina ou primidona) apresentam efeitos indutores de enzimas, resultando num metabolismo aumentado do Alfacalcidol. Doentes em tratamento com anticonvulsivantes podem necessitar de doses superiores de Etalpa.

Sequestradores de ácidos biliares

A administração oral concomitante de sequestradores de ácidos biliares, como a colestiramina, pode impedir a absorção intestinal de formulações orais de Etalpa. O Etalpa deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 4 a 6 horas após a toma de sequestradores de ácidos biliares, de forma a minimizar o potencial risco de interação.

Antiácidos contendo magnésio

A absorção de antiácidos contendo magnésio pode ser aumentada pelo Etalpa, aumentando o risco de hipermagnesiemia.

Preparações contendo alumínio

O Etalpa pode aumentar a concentração sérica de alumínio. Doentes em tratamento com preparações contendo alumínio (por exemplo: hidróxido de alumínio, sucralfato) devem ser monitorizados para sinais de toxicidade relacionada com o alumínio.

4.6 Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Alfacalcidol em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Etalpa não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário, dado que a hipercalcemia durante a gravidez pode originar malformações congénitas na descendência. Devem ser tomadas precauções em mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

O alfacalcidol é excretado no leite humano. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Etalpa, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Os lactentes de mães em tratamento com Alfacalcidol devem ser cuidadosamente monitorizados para a hipercalcemia.

Fertilidade

Não está disponível informação clínica relativamente ao efeito do Alfacalcidol na fertilidade. Um estudo pré-clínico demonstrou não haver efeito na fertilidade em ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Etalpa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, o doente deve ser informado que podem ocorrer tonturas durante o tratamento e tomar isso em consideração se conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A estimativa da frequência de efeitos indesejáveis baseia-se numa análise conjunta de dados de ensaios clínicos e de notificação espontânea.

Os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência são várias reações cutâneas, como prurido e erupção cutânea, hipercalcemia, dor/desconforto gastrointestinal e hiperfosfatémia.

Foi relatada falência renal após comercialização.

Os efeitos indesejáveis encontram-se enumerados por classes de sistemas de órgãos MedDRA e os efeitos indesejáveis individuais estão listados começando pelos mais frequentemente relatados. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade.

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muito raras $< 1/10.000$

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Hipercalcemia Hiperfosfatémia
Doenças do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Estado de confusão
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes:	Cefaleia
Raras:	Tonturas
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal e desconforto
Pouco frequentes:	Diarreia Vómitos Obstipação Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Erupção cutânea* Prurido *Foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como eritematosa, maculo-papular e pustular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Hiper calciúria
Pouco frequentes:	Insuficiência renal (incluindo falência renal aguda) Nefrolitíase/Nefrocalcinose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Fadiga/astenia/mal-estar Calcinose

População pediátrica

O perfil de segurança observado é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A utilização excessiva de Etalpa pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia; no entanto, o efeito pode ser rapidamente revertido com a descontinuação do tratamento.

Nos casos graves de hipercalcemia devem ser tomadas medidas gerais de suporte: manter o doente bem hidratado com uma perfusão salina i.v. (forçando a diurese), medir os eletrólitos, cálcio e índices da função renal, bem como avaliar alterações eletrocardiográficas, especialmente em doentes em tratamento com digitálicos. Mais especificamente, deve ser considerado um tratamento com glucocorticosteroides, diuréticos de ansa, bifosfonatos, calcitonina e, eventualmente hemodiálise com baixo teor de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.3 Vitaminas D, código ATC: A11CC03
ALFACALCIDOL

Etalpa é um análogo da 1,25 dihidróxido vitamina D3 que é transformado rapidamente no organismo noutra substância - a forma biologicamente ativa da vitamina D3.

Em estudos demonstrou-se que a vitamina D3 requer subsequente ativação para que possa exercer os seus efeitos característicos a nível dos tecidos envolvidos. A primeira fase de ativação da vitamina D3 acontece no fígado e o produto resultante é o 25-hidroxivitamina D3 que é o principal metabolito em circulação. A última ativação na 1,25 dihidróxido vitamina D3 acontece a nível renal. Sabe-se que a 1,25 dihidróxido vitamina D3 é a forma fisiologicamente ativa da vitamina D3 que estimula a absorção intestinal do cálcio e fosfatos na mobilização do cálcio ósseo e na reabsorção renal de cálcio.

A hidroxilação na posição 25 pelo metabolismo da vitamina D3 é raramente perturbada, enquanto a hidroxilação na posição 1 do complexo, devido a diferentes fatores que regem o cálcio sérico, os fosfatos e as taxas de hormonas paratiróides, estão mais suscetíveis a interferência. Os problemas que incorrem em interrupção desse controlo ou no qual as localizações renais para a hidroxilação na posição 1 são destruídas, levam a uma redução na produção de 1,25 dihidróxido vitamina D3, resultando numa deficiência da absorção intestinal de cálcio, hipocalcémia, hiperfosfatémia, hiperparatiroidismo e finalmente em osteodistrofia. Se a produção renal de 1,25 dihidróxido vitamina D3 é alterada ou suspensa, o tratamento com a vitamina D3 terá pouco ou nenhum efeito sobre o

metabolismo de cálcio. Somente as substâncias que não têm que passar pelo processo de hidroxilação nos rins serão terapeuticamente ativas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Demonstrou-se que Etalpa é um análogo da 1,25 dihidróxido vitamina D3 que após administração oral é rapidamente convertida na forma activa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade não clínica do Alfacalcidol é atribuída ao efeito conhecido da vitamina D do calcitriol na hemostase do cálcio, sendo caracterizada por hipercalcemia, hipercalciúria e eventual calcificação de tecidos moles.

O Alfacalcidol não é genotóxico.

Não foram observados efeitos específicos do Alfacalcidol na fertilidade ou comportamento na descendência de ratos e coelhos. Em termos de desenvolvimento embrio-fetal, foi observada toxicidade fetal (perda pós-implantação, menor tamanho e menor peso das crias) em doses suficientemente elevadas para causar toxicidade nas progenitoras. Elevadas doses de vitamina D são conhecidas como teratogénicas em animais experimentais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de sésamo, all-rac- α -tocoferol, gelatina, glicerol, sorbato de potássio, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/ alumínio cobertos de poliamida.
Embalagem com 30 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 – Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3256385 no Infarmed, I.P. - Blister - 30 unidade(s)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2000

Data da última renovação: 20 de julho de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Etalpa 1 µg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 1 µg de Alfacalcidol.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Etalpa está indicado no tratamento de doenças causadas por distúrbios do metabolismo fosfocálcico devido a uma produção reduzida de 1,25 α hidroxivitamina D3 tais como:

- Osteodistrofia renal
- Hipoparatiroidismo
- Pseudohipoparatiroidismo
- Raquitismo por deficiência de vitamina D
- Raquitismo resistente à vitamina D
- Osteomalacia em casos de má absorção e hipocalcémia neonatal ou raquitismo

4.2 Posologia e modo de administração

Dose inicial:

Adultos e crianças com mais de 20 kg: 1µg por dia.

Em casos de osteodistrofia progressiva, é possível obter uma resposta mais rápida com a administração de doses mais elevadas, como 4-6 µg /por dia.

Crianças com menos de 20 kg : 0,04-0,08 µg/Kg por dia.

As crianças parecem tolerar doses relativamente mais altas do que os adultos, pelo que em casos de necessidade pode ser administrada uma dose de adultos.

Dose de manutenção:

0,25 a 1 µg por dia.

É importante estabelecer a dosagem de acordo com a resposta bioquímica ao tratamento para evitar a Hipercalcemia.

A maioria dos doentes reage a doses entre 1 e 3 µg por dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipercalcemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com Etalpa, os níveis séricos de cálcio e fosfato devem ser monitorizados regularmente. A PTH, fosfatase alcalina e o produto do cálcio e fosfato devem ser monitorizados como clinicamente indicado.

Pode ocorrer hipercalcemia em doentes tratados com Etalpa. Por esta razão, os doentes devem ser informados acerca dos sintomas clínicos relacionados com hipercalcemia. Os sinais de hipercalcemia são anorexia, fadiga, náuseas e vômitos, obstipação ou diarreia, poliúria, transpiração, cefaleia, polidipsia, hipertensão, sonolência e vertigens.

A hipercalcemia pode ser rapidamente corrigida com a interrupção do tratamento até que os níveis plasmáticos de cálcio voltem ao normal (em aproximadamente uma semana). O Etalpa pode então ser reiniciado numa dosagem reduzida (metade da dosagem anterior), acompanhado de monitorização do cálcio (ver secção 4.8).

Uma hipercalcemia prolongada pode agravar arteriosclerose, esclerose das válvulas cardíacas ou nefrolitíase, pelo que deve ser evitada quando o Etalpa é utilizado por estes doentes. Foi observada deterioração transitória ou mesmo de longa duração da função renal. O Etalpa deve também ser utilizado com precaução em doentes com calcificação dos tecidos pulmonares, uma vez que pode ocorrer doença cardíaca.

Em doentes com osteodistrofia renal ou função renal gravemente reduzida, pode ser utilizado um agente ligante do fosfato em simultâneo com o Alfacalcidol, de forma a prevenir o aumento sérico do fosfato e potencial calcificação metastática.

O Etalpa deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças granulomatosas, tais como sarcoidose, onde a sensibilidade à vitamina D se encontra aumentada devido ao aumento da hidroxilação.

O uso concomitante de glicósidos digitálicos, na presença de uma hipercalcemia causada pela administração de vitamina D, aumenta o potencial para arritmias cardíacas.

O Etalpa cápsulas contém óleo de sésamo como excipiente. O óleo de sésamo pode originar raramente reações alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos tiazídicos e preparações contendo cálcio

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos ou preparações contendo cálcio podem aumentar o risco de hipercalcemia. Os níveis de cálcio devem ser monitorizados.

Outras preparações contendo vitamina D

O uso concomitante de outras preparações contendo vitamina D podem aumentar o risco de hipercalcemia. O uso de múltiplos análogos de vitamina D deve ser evitado.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes (por exemplo: barbitúricos, fenitoína, carbamazepina ou primidona) apresentam efeitos indutores de enzimas, resultando num metabolismo aumentado do Alfacalcidol. Doentes em tratamento com anticonvulsivantes podem necessitar de doses superiores de Etalpa.

Sequestradores de ácidos biliares

A administração oral concomitante de sequestradores de ácidos biliares, como a colestiramina pode impedir a absorção intestinal de formulações orais de Etalpa. O Etalpa deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 4 a 6 horas após a toma de sequestradores de ácidos biliares, de forma a minimizar o potencial risco de interação.

Antiácidos contendo magnésio

A absorção de antiácidos contendo magnésio pode ser aumentada pelo Etalpa, aumentando o risco de hipermagnesiemia.

Preparações contendo alumínio

Etalpa pode aumentar a concentração sérica de alumínio. Doentes em tratamento com preparações contendo alumínio (por exemplo: hidróxido de alumínio, sucralfato) devem ser monitorizados para sinais de toxicidade relacionada com o alumínio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Alfacalcidol em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Etalpa não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário, dado que a hipercalcemia durante a gravidez pode originar malformações congénitas na descendência. Devem ser tomadas precauções em mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

O alfacalcidol é excretado no leite humano. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Etalpa, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Os lactentes de mães em tratamento com Alfacalcidol devem ser cuidadosamente monitorizados para a hipercalcemia.

Fertilidade

Não está disponível informação clínica relativamente ao efeito do Alfacalcidol na fertilidade. Um estudo pré-clínico demonstrou não haver efeito na fertilidade em ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Etalpa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, o doente deve ser informado que podem ocorrer tonturas durante o tratamento e tomar isso em consideração se conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A estimativa da frequência de efeitos indesejáveis baseia-se numa análise conjunta de dados de ensaios clínicos e de notificação espontânea. Os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência são várias reações cutâneas, como prurido e erupção cutânea, hipercalcemia, dor/desconforto gastrointestinal e hiperfosfatémia.

Foi relatada falência renal após comercialização.

Os efeitos indesejáveis encontram-se enumerados por classes de sistemas de órgãos MedDRA e os efeitos indesejáveis individuais estão listados começando pelos mais frequentemente relatados. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade.

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muito raras $< 1/10.000$

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Hipercalcemia Hiperfosfatémia
Doenças do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Estado de confusão
Doenças do sistema nervoso	

Pouco frequentes:	Cefaleia
Raras:	Tonturas
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal e desconforto
Pouco frequentes:	Diarreia Vómitos Obstipação Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Erupção cutânea* Prurido *Foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como eritematosa, maculo-papular e pustular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Hipercalciúria
Pouco frequentes:	Insuficiência renal (incluindo falência renal aguda) Nefrolitíase/Nefrocalcinose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Fadiga/astenia/mal-estar Calcinose

População pediátrica

O perfil de segurança observado é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A utilização excessiva de Etalpa pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia; no entanto, o efeito pode ser rapidamente revertido com a descontinuação do tratamento.

Nos casos graves de hipercalcemia devem ser tomadas medidas gerais de suporte: manter o doente bem hidratado com uma perfusão salina i.v. (forçando a diurese), medir os eletrólitos, cálcio e índices da função renal, bem como avaliar alterações eletrocardiográficas, especialmente em doentes em tratamento com digitálicos. Mais especificamente, deve ser considerado um tratamento com glucocorticosteroides, diuréticos de ansa, bifosfonatos, calcitonina e, eventualmente hemodiálise com baixo teor de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.3 Vitaminas D, código ATC: A11CC03
ALFACALCIDOL

Etalpa é um análogo da 1,25 dihidróxido vitamina D3 que é transformado rapidamente no organismo noutra substância - a forma biologicamente ativa da vitamina D3.

Em estudos demonstrou-se que a vitamina D3 requer subsequente ativação para que possa exercer os seus efeitos característicos a nível dos tecidos envolvidos. A primeira fase de ativação da vitamina D3 acontece no fígado e o produto resultante é o 25-hidroxivitamina D3 que é o principal metabolito em circulação. A última ativação na 1,25 dihidróxido vitamina D3 acontece a nível renal. Sabe-se que a 1,25 dihidróxido vitamina D3 é a forma fisiologicamente ativa da vitamina D3 que estimula a absorção intestinal do cálcio e fosfatos na mobilização do cálcio ósseo e na reabsorção renal de cálcio.

A hidroxilação na posição 25 pelo metabolismo da vitamina D3 é raramente perturbada, enquanto a hidroxilação na posição 1 do complexo, devido a diferentes fatores que regem o cálcio sérico, os fosfatos, e as taxas de hormonas paratiroides estão mais suscetíveis a interferência. Os problemas que incorrem em interrupção desse controlo ou no qual as localizações renais para a hidroxilação na posição 1 são destruídas, levam a uma redução na produção de 1,25 dihidróxido vitamina D3, resultando numa deficiência da absorção intestinal de cálcio, hipocalcémia, hiperfosfatémia, hiperparatiroidismo e finalmente em osteodistrofia. Se a produção renal de 1,25 dihidróxido vitamina D3 é alterada ou suspensa, o tratamento com a vitamina D3 terá pouco ou nenhum efeito sobre o metabolismo de cálcio. Somente as substâncias que não têm que passar pelo processo de hidroxilação nos rins serão terapeuticamente ativas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Alfacalcidol é solúvel em gordura e a sua biodisponibilidade oral é próxima dos 100%. Após a sua absorção, o Etalpa é rapidamente convertido em 1,25-dihidroxivitamina D3, predominantemente no fígado. A semi-vida no plasma é de 3 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade não clínica do Alfacalcidol é atribuída ao efeito conhecido da vitamina D do calcitriol na hemostase do cálcio, sendo caracterizada por hipercalcemia, hipercalcúria e eventual calcificação de tecidos moles.

O Alfacalcidol não é genotóxico.

Não foram observados efeitos específicos do Alfacalcidol na fertilidade ou comportamento na descendência de ratos e coelhos. Em termos de desenvolvimento embrio-fetal, foi observada toxicidade fetal (perda pós-implantação, menor tamanho e menor peso das crias) em doses suficientemente elevadas para causar toxicidade nas progenitoras. Elevadas doses de vitamina D são conhecidas como teratogénicas em animais experimentais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de sésamo, all-rac- α -tocoferol, gelatina, glicerol, sorbato de potássio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/ alumínio cobertos de poliamida.

Embalagem com 10, 30 e 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 – Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8532473 no Infarmed, I.P. - Blister - 30 unidade(s)
Nº de registo: 8532465 no Infarmed, I.P. - Blister - 10 unidade(s)
Nº de registo: 8532416 no Infarmed, I.P. - Blister - 100 unidade(s)

9. DATA DA PRIMEIRA APROVAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 4 de agosto de 1981
Data da última renovação: 9 de fevereiro de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO