

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Etalpa, 2 µg/ml, solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução para perfusão contém 2 µg de alfacalcidol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Perturbações do metabolismo do cálcio-fósforo devido a uma fraca produção endógena de 1,25-hidroxivitamina D, em doentes submetidos a hemodiálise por longos períodos de tempo.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose inicial recomendada de Etalpa solução para perfusão em adultos é de 1µg /diálise (2-3 vezes por semana).

Se não forem observadas respostas satisfatórias nos parâmetros bioquímicos ou nas manifestações clínicas da patologia, a dose poderá ser aumentada gradualmente até 6µg /diálise.

A dose intravenosa máxima recomendada é de 6µg /diálise sem ultrapassar a dose de 12 µg por semana. É importante ajustar a dose de acordo com a resposta bioquímica, a fim de evitar hipercalcemia. Os índices de resposta incluem: os níveis de cálcio sérico, fosfato sérico, fosfatase alcalina e hormona paratiroide circulante.

Etalpa solução para perfusão deve ser administrado na forma de um "bólus endovenoso" durante aproximadamente 30 segundos.

A injeção deverá ser administrada através do tubo de retorno da máquina de hemodiálise no fim de cada diálise.

#### Posologia

##### População pediátrica

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Etalpa por via endovenosa em crianças e em bebés prematuros, assim como não existe qualquer experiência para a sua utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

##### Idosos e doentes com insuficiência hepática

Não são necessárias modificações específicas da dose neste tipo de situações.

Devem ser seguidas as recomendações gerais para a monitorização dos níveis séricos de cálcio, creatinina e fosfatos.

Agitar bem antes de usar.

#### 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 vómitos, 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 solução para perfusão contém pequenas quantidades de etanol (álcool) como excipiente, em quantidade inferior a 100 mg por ml de dose.

O Etalpa solução para perfusão contém 0,07 mmol de sódio por ml de dose como excipiente, sendo por isso essencialmente "livre de sódio".

#### 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.

#### 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 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.

#### Lactação

O Etalpa 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.

### 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, hiperfosfatemia e calcinose.

Os sintomas e sinais que podem ocorrer em associação com hipercalcemia são anorexia, fadiga, náuseas e vômitos, obstipação ou diarreia, poliúria, transpiração, cefaleia, polidipsia, sonolência e vertigens.

Uma hipercalcemia prolongada pode resultar em nefrocalcinose/nefrolitíase e insuficiência renal (ver secção 4.4). 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: ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Hipercalemia
Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Hiperfosfatemia
Doenças do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Estado de confusão
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Cefaleia
Raras: ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	Tonturas
Doenças gastrointestinais	
Frequentes: ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Dor abdominal e desconforto
Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Diarreia Vômitos Obstipação Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes: ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Erupção cutânea* Prurido  *Foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como eritematosa, maculo-papular e pustular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes: ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes: ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Hipercaleiúria
Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Insuficiência renal (incluindo falência renal aguda) Nefrolitíase/Nefrocalcinose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Fadiga/astenia/mal-estar
Raras: ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	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/submissaoram>  
(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](mailto: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 que a hidroxilação na posição 1 do complexo, devido a diferentes fatores que regem o cálcio plasmático, 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 terapêuticamente ativas.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Demostrou-se que Etalpa é um análogo da 1,25 dihidróxido vitamina D3 que é rapidamente convertida na forma ativa.

Após a sua absorção é rapidamente convertido em 1,25-dihidroxitamina D3 predominantemente no fígado. A semi-vida plasmática do Alfacalcidol é de 3 horas e a 1,25-dihidroxitamina D3 aparece no plasma em 30 minutos. Os níveis séricos da 1,25-dihidroxitamina D3 atingem o pico 8-12 horas após uma dose única de Alfacalcidol com uma semi-vida da 1,25-dihidroxitamina D3 de cerca de 35 horas. O metabolismo é semelhante ao da vitamina D3 após a 25 hidroxilação para 1,25-dihidroxitamina D3.

### 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

Ácido cítrico, etanol, citrato de sódio, propilenoglicol e água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro de cor âmbar com o volume de 1 ml.

Embalagem com 10 ampolas contendo 0,5 e 1 ml de solução.

### 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

APROVADO EM 17-12-2020 INFARMED
---------------------------------------

Representada em Portugal por:  
Leo Farmacêuticos Lda.  
Rua Soeiro Pereira Gomes, Lote 1 - 5.º A  
1600-196 Lisboa

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

Nº de registo: 4189080 no Infarmed, I.P. - Ampola - 10 unidade(s) - 1 ml  
Nº de registo: 4188983 no Infarmed, I.P. - Ampola - 10 unidade(s) - 0.5 ml

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

23 de Outubro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO