

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etalpa 0,25 microgramos cápsulas blandas
Etalpa 0,5 microgramos cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Las cápsulas blandas de Etalpa contienen 0,25 ó 0,5 microgramos de alfacalcidol por cápsula.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas.

Etalpa 0,25 microgramos son cápsulas blandas de gelatina ovaladas de color crema.
Etalpa 0,5 microgramos son cápsulas blandas de gelatina ovaladas de color rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Etalpa cápsulas está indicado en la prevención y tratamiento de la osteodistrofia renal y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5.

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Las cápsulas de Etalpa deben administrarse por vía oral, enteras y sin dividir. Las cápsulas de Etalpa pueden tomarse con alimentos.

La dosis de Etalpa debe determinarse cuidadosamente para cada paciente monitorizando los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH), calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y fosfatasa alcalina, y ajustarse hasta alcanzar los valores clínicos establecidos para estos parámetros según las directrices de tratamiento vigentes.

Posología

Pacientes en prediálisis (enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4):

El inicio del tratamiento con Etalpa cápsulas está indicado cuando los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D son <30 ng/ml (75 nmol/l) y los niveles plasmáticos de PTH intacta están por encima del valor establecido según el estadio de la ERC (PTH intacta >70 pg/ml para el estadio 3; PTH intacta >110 pg/ml para el estadio 4) o de acuerdo con las directrices vigentes.

Adultos:

La dosis oral inicial recomendada es de 0,25 microgramos por día y la dosis oral de mantenimiento es normalmente de 0,5 microgramos.

La dosis máxima recomendada no debe superar los 12 microgramos por semana.

Ancianos:

La experiencia clínica con Etalpa en pacientes en prediálisis de 65 años de edad o mayores, avala que la posología recomendada para adultos no ancianos puede administrarse también en ancianos.

Población pediátrica:

En la práctica clínica, alfacalcidol se ha empleado ampliamente en pacientes en prediálisis de edades comprendidas entre 1 mes y 18 años, a dosis de 0,2-39 ng/kg/día (equivalente a 0,0002-0,039 microgramos/kg/día) con una dosis media de 10-12 ng/kg/día (equivalente a 0,010-0,012 microgramos/kg/día).

Las cápsulas no deben dividirse. Para la administración de dosis inferiores a 0,25 microgramos se dispone de otras formulaciones de alfacalcidol.

Pacientes en diálisis (enfermedad renal crónica en estadio 5):

Se recomienda iniciar el tratamiento con Etalpa en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal cuando los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) intacta son >300 pg/ml (33,0 pmol/l), con el fin de reducir los niveles séricos de PTH hasta un rango establecido de 150-300 pg/ml (16,5 a 33,0 pmol/l) o de acuerdo con las directrices vigentes.

Adultos:

La dosis inicial recomendada es de 0,50 microgramos por día. Pueden realizarse incrementos de dosis de 0,25 microgramos o 0,50 microgramos, en intervalos de al menos una semana, hasta que los niveles monitorizados de los parámetros de laboratorio se encuentren dentro del rango establecido.

La dosis oral de mantenimiento es probable que sea de 1 microgramo por día.

La dosis máxima recomendada es de 6 microgramos por diálisis y no debe superar los 12 microgramos por semana.

Ancianos:

La experiencia clínica con Etalpa en pacientes sometidos a diálisis de 65 años de edad o mayores, avala que la posología recomendada para adultos no ancianos puede administrarse también en ancianos.

Población pediátrica:

En la práctica clínica, alfacalcidol se ha administrado por vía oral a niños sometidos a hemodiálisis o a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Los rangos de dosis descritos en la literatura son 10 - 20 ng/kg/día (equivalente a 0,010-0,020 microgramos/kg/día), administrados por vía oral a lactantes, niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Las cápsulas no deben dividirse. Para la administración de dosis inferiores a 0,25 microgramos se dispone de otras formulaciones de alfacalcidol.

Insuficiencia hepática:

En general, la eficacia de alfacalcidol se mantiene en pacientes con función hepática reducida. En casos de insuficiencia hepática grave, el efecto de alfacalcidol puede disminuir debido a la hidroxilación reducida de alfacalcidol a calcitriol o debido a la absorción disminuida ocasionada, por ejemplo, por una circulación enterohepática reducida, pudiendo ser necesaria una dosis superior.

En caso de olvidarse una dosis, no debe administrarse una dosis doble. Debe continuarse con la posología prescrita.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipercalcemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con Etalpa, deben monitorizarse regularmente los niveles séricos de calcio y fósforo. Debe monitorizarse el producto calcio-fósforo, la fosfatasa alcalina y la PTH, según indicación médica.

En los pacientes tratados con Etalpa puede producirse hipercalcemia. Por ello, debe informarse a los pacientes sobre los síntomas clínicos derivados de la hipercalcemia. Los signos de hipercalcemia son: anorexia, fatiga, náuseas y vómitos, estreñimiento o diarrea, poliuria, sudoración, cefalea, polidipsia, hipertensión, somnolencia y vértigo.

La hipercalcemia puede ser rápidamente corregida mediante la interrupción del tratamiento hasta normalización de los niveles plasmáticos de calcio (alrededor de una semana). Puede entonces reiniciarse el tratamiento con Etalpa empleando una dosis reducida (mitad de la dosis previa), monitorizándose el calcio.

Debe emplearse con precaución en pacientes con arritmias cardíacas puesto que esta afectación puede agravarse por la hipercalcemia.

La hipercalcemia prolongada puede agravar la arterioesclerosis, la esclerosis de válvulas cardíacas o la nefrolitiasis y, por tanto, debe evitarse la hipercalcemia prolongada cuando se emplea Etalpa en estos pacientes. Se ha observado deterioro transitorio o incluso prolongado de la función renal. Etalpa debe emplearse también con precaución en pacientes con calcificación del tejido pulmonar puesto que puede conllevar al desarrollo de alteraciones cardíacas.

En pacientes con enfermedad ósea renal o función renal severamente reducida, pueden emplearse quelantes de fósforo simultáneamente con alfacalcidol, para prevenir el aumento de fósforo sérico y la potencial calcificación metastásica.

Etalpa debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedades granulomatosas como sarcoidosis o tuberculosis, en los que la sensibilidad a la vitamina D está incrementada debido a una mayor actividad de hidroxilación.

El empleo concomitante de glucósidos cardíacos en presencia de hipercalcemia debida a la administración de vitamina D incrementa el riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Etalpa cápsulas puede producir raramente reacciones alérgicas graves porque contiene aceite de sésamo como excipiente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos tiazídicos y preparados que contienen calcio

El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos o preparados que contienen calcio puede incrementar el riesgo de hipercalcemia. Deben monitorizarse los niveles de calcio.

Otros preparados que contienen vitamina D

El uso simultáneo de otros preparados que contienen vitamina D puede incrementar el riesgo de hipercalcemia. Debe evitarse el empleo de múltiples análogos de la vitamina D.

Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes (como barbitúricos, fenitoína, carbamacepina o primidona) inducen las enzimas dando lugar a un metabolismo incrementado del alfacalcidol. Los pacientes tratados con anticonvulsivantes pueden precisar dosis superiores de Etalpa.

Antiácidos conteniendo magnesio

La absorción de los antiácidos conteniendo magnesio puede verse incrementada por Etalpa, incrementando el riesgo de hipermagnesemia.

Preparados que contienen aluminio

Etalpa puede incrementar la concentración sérica de aluminio. Debe monitorizarse a los pacientes tratados con preparaciones que contienen aluminio (como hidróxido de aluminio, sucralfato), para detectar signos de toxicidad relacionada con aluminio.

Quelantes de las sales biliares

La administración oral concomitante de quelantes de las sales biliares como colestiramina puede alterar la absorción intestinal de las formulaciones orales de Etalpa. Con el fin de minimizar el riesgo potencial de interacción, Etalpa debe administrarse al menos 1 hora antes o 4-6 horas después de la ingesta de quelantes de las sales biliares.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de alfacalcidol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Etalpa durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Alfacalcidol se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Etalpa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

En los niños lactantes de madres tratadas con alfacalcidol, debe monitorizarse estrechamente la hipercalcemia.

Fertilidad

No hay estudios clínicos relativos al efecto de Etalpa sobre la fertilidad. Un estudio preclínico no mostró ningún efecto sobre la fertilidad en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia directa de alfacalcidol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, debe informarse al paciente de que puede producirse mareo durante el tratamiento, lo que debe tenerse en cuenta mientras se conduce o se utilizan máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en el análisis conjunto de los datos obtenidos de estudios clínicos y de la notificación espontánea.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas diversas tales como prurito y rash, hipercalcemia, dolor/malestar gastrointestinal e hiperfosfatemia.

Se ha notificado insuficiencia renal post-comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas.

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Hipercalcemia Hiperfosfatemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes:	Cefalea
Raras:	Mareo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dolor y malestar abdominal
Poco frecuentes:	Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción cutánea* Prurito * Se han notificado diversos tipos de erupciones cutáneas (rash) tales como eritematosas, maculopapulares y pustulares
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Hiper calciuria
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) Nefrolitiasis/Nefrocalcinosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Fatiga/astenia/malestar Calcinosis

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado es similar en niños y en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La ingestión de dosis excesivas de Etalpa puede dar lugar a hipercalcemia, sin embargo, el efecto se revierte rápidamente al interrumpir el tratamiento.

En casos graves de hipercalcemia deben instaurarse medidas generales de soporte: mantener al paciente bien hidratado mediante infusión salina iv (forzar la diuresis), determinar electrolitos, calcio e índices de función renal, evaluar las anomalías electrocardiográficas, especialmente en pacientes tratados con digitálicos. De forma más específica, debe considerarse el tratamiento con glucocorticoides, diuréticos del asa, bifosfonatos, calcitonina y, eventualmente, la hemodiálisis con bajo contenido en calcio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vitamina D y análogos.
Código ATC: A11C C03.

Alfacalcidol (1α -hidroxivitamina D_3 , $1\alpha(OH)D_3$), sustancia activa de Etalpa, es un análogo sintético de la vitamina D. Alfacalcidol es un pro-fármaco que ejerce su acción al ser metabolizado a calcitriol ($1\alpha,25(OH)_2D_3$), principalmente en el hígado. Calcitriol es la forma fisiológicamente activa de la vitamina D que, en circunstancias normales, se forma principalmente en el riñón mediante la hidroxilación enzimática del calcifediol ($25(OH)D_3$), mediada por la 1α -hidroxilasa. Como consecuencia de la presencia del grupo 1α -hidroxilo, alfacalcidol únicamente precisa hidroxilación en la posición 25 en el hígado para dar lugar a calcitriol y, por tanto, actúa independientemente de la función renal.

En pacientes con enfermedad renal crónica, la alteración de la 1α -hidroxilación por los riñones reduce la producción de calcitriol endógeno. Ello da lugar a alteraciones en el metabolismo mineral y óseo incluyendo hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea renal. Calcitriol actúa directamente sobre la glándula paratiroidea para prevenir su hiperplasia y posee también un efecto aditivo con el calcio para inhibir la producción de PTH. Calcitriol también incrementa la absorción gastrointestinal de calcio para corregir la hipocalcemia. Calcitriol actúa directamente sobre los osteoblastos en hueso, promoviendo la mineralización y formación ósea.

En pacientes en prediálisis, el empleo de alfacalcidol se asocia con una reducción de los niveles de PTH, mejora de la enfermedad ósea renal e incremento de la densidad mineral ósea. En pacientes sometidos a diálisis crónica, alfacalcidol es eficaz en la supresión del hiperparatiroidismo secundario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alfacalcidol es un profármaco que en hígado se metaboliza a la forma biológicamente activa 1-alfa,25-dihidroxivitamina D_3 (calcitriol). Por tanto, es adecuado basar la evaluación de la biodisponibilidad de alfacalcidol en la determinación de las concentraciones séricas de calcitriol tras la administración de alfacalcidol. Cuando se comparó el valor de AUC_{inf} de calcitriol en ayunas (una medida de concentración a lo largo del tiempo), tras la administración de una dosis única de 10 microgramos de alfacalcidol administrados en forma de cápsulas, con el correspondiente valor de AUC_{inf} para 10 microgramos de alfacalcidol administrados como inyección i.v., la biodisponibilidad relativa fue del 87%.

Tras la administración de una dosis oral única de 10 microgramos de Etalpa, administrada en forma de cápsulas en voluntarios sanos en ayunas, se alcanzó la concentración sérica máxima a las 6,4 horas para alfacalcidol (75 pg/ml) y a las 7,6 horas para calcitriol (93 pg/ml).

Cuando Etalpa cápsulas se administró como dosis repetidas de 1,5 microgramos, tres veces a la semana, en pacientes hemodializados con enfermedad renal crónica, el perfil de la concentración sérica media de calcitriol en el tiempo se caracterizó por dos picos de absorción a las 9 horas y a las 12 horas, respectivamente. Dosis repetidas de 1,5 microgramos tres veces a la semana durante dos semanas dieron lugar a concentraciones séricas medias de calcitriol en el rango comprendido entre 25 y 49 pg/ml a lo largo de las primeras 48 horas, estando dentro del rango normal para voluntarios sanos.

En voluntarios sanos, la administración de Etalpa cápsulas tras la ingesta de alimentos dio lugar a concentraciones séricas medias de alfacalcidol superiores en un 30%, aproximadamente, comparado con la

administración en ayunas, mientras que la concentración sérica media de calcitriol fue ligeramente inferior tras la ingesta respecto al estado de ayuno.

Tras administración de una dosis oral única de 10 microgramos de Etalpa administrados como cápsulas de 0,25 microgramos en voluntarios sanos, el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) de alfacalcidol fue de una hora menos tras ingesta de alimentos (5,5 horas) que en estado de ayuno (6,4 horas), mientras que la t_{max} para calcitriol fue de 13,7 horas tras ingesta de alimentos comparado con 7,6 horas en ayunas.

Alfacalcidol se metaboliza principalmente en hígado. Alfacalcidol se transforma en calcitriol, la forma biológicamente activa, principalmente en hígado, por 25-hidroxilación catalizada principalmente por el CYP27A1 mitocondrial y el CYP3A4 microsomal. Se observó una ligera inducción (<2 veces) del CYP3A4 relacionada con la concentración, en cultivos de hepatocitos humanos a concentraciones de alfacalcidol de hasta 200 nM. Sin embargo, las concentraciones séricas máximas de alfacalcidol (<50 pg/ml) y calcitriol (31-107 pg/ml) observadas clínicamente no es probable que ocasionen una acumulación hepática de alfacalcidol o calcitriol. Los estudios evidenciaron que no es probable que alfacalcidol ni calcitriol inhiban el citocromo P450.

En voluntarios sanos, la semivida de alfacalcidol tras administración oral (tras ingesta) fue de 5,0 horas. La semivida de calcitriol fue de 8,7 horas cuando Etalpa se administró en forma de cápsulas en ayunas y de 10,5 horas tras ingesta. La semivida de eliminación de calcitriol fue de 19 horas cuando Etalpa se administró a dosis repetidas en pacientes hemodializados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad no clínica de alfacalcidol se atribuye al efecto vitamina D conocido de calcitriol sobre la homeostasis de calcio, que se caracteriza por hipercalcemia, hipercalciuria y, eventualmente, calcificación de tejidos blandos.

Alfacalcidol no es genotóxico.

No se observaron efectos específicos de alfacalcidol en la fertilidad o el comportamiento de las crías en ratas y conejos. En términos de desarrollo embrionario, a altas dosis suficientes como para causar toxicidad en las hembras, se observó toxicidad fetal (pérdida post-implantación, tamaño inferior de la camada y peso menor de las crías). Es sabido que altas dosis de vitamina D son teratogénicas en animales de experimentación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cápsulas de 0,25 microgramos:

Contenido de la cápsula:
Aceite de sésamo, refinado
todo-*rac*- α -Tocoferol (E307)
Cápsula:
Gelatina
Glicerol (E422)
Sorbato de potasio (E202)
Dióxido de titanio (E171)

Cápsulas de 0,5 microgramos:

Contenido de la cápsula:
Aceite de sésamo, refinado
todo-*rac*- α -Tocoferol (E307)
Cápsula:
Gelatina
Glicerol (E422)

Sorbato de potasio (E202)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

0,25 mcg: 2 años.

0,5 mcg: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister consistente en una lámina perforable de aluminio no transparente blanco y una capa de PVC, recubierta con una cubierta laminada de aluminio no transparente.

Tamaños de envase de 10, 30, 50 ó 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Etalpa 0,25 microgramos cápsulas blandas: 72176

Etalpa 0,5 microgramos cápsulas blandas: 72177

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 Octubre 2010

Fecha de la última renovación: 13 Mayo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2017