



EinsAlpha® 2 µg/ml Tropfen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EinsAlpha® 2 µg/ml Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2 µg Alfalcidol.
1 Tropfen entspricht 0,1 µg Alfalcidol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erkrankungen, bei denen im Vitamin-D-Metabolismus die 1α-Hydroxylierung in der Niere beeinträchtigt ist, wie renale Osteodystrophie mit verminderter Kalziumresorption und einem Kalzium-Plasma-Spiegel von < 2,2 mmol/l (< 8,8 mg/100 ml), wie sie als Folge von Nierenfunktionsstörungen ohne oder mit Dialysebehandlung sowie anfangs bei Zuständen nach Nierentransplantationen auftreten kann.

Osteoporose im Klimakterium, Osteoporose nach Glucocorticoid-Behandlung.

Vitamin-D-resistente Rachitis und Knochenweichungen im Erwachsenenalter (Osteomalazie) infolge unzureichender Resorption, wie beim Malabsorptions- und Postgastrektomie-Syndrom.

Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer Osteodystrophie kann eine Zusatztherapie mit dem aktiven Metaboliten 1α-Hydroxycholecalciferol (Alfalcidol) dann indiziert sein, wenn ein Serumkalzium-Spiegel < 2,2 mmol/l vorliegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder von mehr als 20 kg Körpergewicht:

Die Anfangsdosis für Erwachsene und Kinder über 20 kg Körpergewicht beträgt 1 µg Alfalcidol (= 10 Tropfen EinsAlpha® Tropfen) täglich.

Kinder von weniger als 20 kg Körpergewicht:

Für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg beträgt die Tagesdosis 0,05 µg entsprechend 1/2 Tropfen Alfalcidol/kg KG.

Bei fortlaufender Behandlung ist die Dosis entsprechend dem Heilungsverlauf und zur Vermeidung erhöhter Serumkalzium-Spiegel oder Ca × P-Produkte zu verringern.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit stärker ausgeprägten Knochenkrankheiten benötigen und tolerieren höhere Dosen: 1–3 µg Alfalcidol (10–30 Tropfen EinsAlpha® Tropfen) täglich. Bei Patienten mit Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus) muss die Dosis bei Erreichen normaler Serumkalziumwerte (2,2–2,6 mmol/l; 8,8–10,4 mg/100 ml) oder eines Ca × P-Produktes von 3,5–3,7 (mmol/l)² vermindert werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme der individuellen Tagesdosis soll 1-mal am Tag erfolgen. Die Tropfen sollen möglichst immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung wird individuell vom Arzt bestimmt.

Während der Behandlungsdauer mit EinsAlpha® Tropfen sind regelmäßige Kontrollen des Serumkalzium-Spiegels – neben Phosphat- und Blutgasanalysen – vorzunehmen. Diese Kontrollen sollen in wöchentlichen bis monatlichen Abständen durchgeführt werden; zu Beginn der Behandlung können häufigere Bestimmungen notwendig sein.

Eine längere Anwendung setzt die regelmäßige Kontrolle von Serumkalzium-Spiegel und Ca × P-Produkt voraus. Unter diesen Bedingungen ist eine Langzeittherapie vertretbar; über kontinuierliche Behandlungen bis zu 5 Jahren ist in der Literatur berichtet worden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Macrogolglycerolhydroxystearat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hyperkalzämie.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit EinsAlpha® Tropfen sollen die Serumkalzium- und Serumphosphat-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden. Das PTH, die alkalische Phosphatase und das Kalzium × Phosphat Produkt sollen kontrolliert werden, sofern klinisch indiziert.

Bei Patienten, die mit EinsAlpha® Tropfen behandelt werden, kann eine Hyperkalzämie auftreten. Aus diesem Grund sollen Patienten über die klinischen Symptome, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen, informiert werden. Anzeichen einer Hyperkalzämie sind Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung oder Diarrhö, vermehrter Harndrang, Schwitzen, Kopfschmerzen, gesteigertes Durstgefühl, Bluthochdruck, Schläfrigkeit und Schwindel.

Eine Hyperkalzämie kann schnell korrigiert werden, indem die Behandlung solange unterbrochen wird, bis die Plasmakalzium-Spiegel wieder Normalwert erreichen (etwa eine Woche). Die Gabe von EinsAlpha® Tropfen kann dann mit einer reduzierten Dosis (Hälfte der ursprünglichen Dosis) unter Überwachung des Kalzium-Spiegels fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine anhaltende Hyperkalzämie kann zu einer Verschlechterung von Arteriosklerose, Herzklappensklerose oder Nephrolithiasis führen, weshalb bei solchen Patienten eine anhaltende Hyperkalzämie unter Gabe von EinsAlpha® Tropfen vermieden werden soll. Eine vorübergehende oder sogar lang anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion wurde beobachtet. EinsAlpha® Tropfen soll auch bei Patienten mit einer Kalzifikation des Lungengewebes mit Vorsicht an-

gewendet werden, da dies zu Herzerkrankungen führen kann.

Bei Patienten mit renaler Osteopathie oder stark verminderter Nierenfunktion kann Alfalcidol zusammen mit einem phosphatbindenden Mittel verabreicht werden, um einer Erhöhung des Serumphosphats und einer potentiellen metastatischen Kalzifikation vorzubeugen.

EinsAlpha® Tropfen soll bei Patienten mit Granulomatose, wie z.B. Sarkoidose, mit Vorsicht angewendet werden, da die Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D aufgrund einer verstärkten Hydroxylierungsaktivität erhöht ist.

Bei bestehender Hyperkalzämie durch Vitamin-D-Gabe erhöht die gleichzeitige Anwendung von Digitalglykosiden die Wahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen.

EinsAlpha® Tropfen zum Einnehmen enthalten 14 Vol.-% Ethanol (Alkohol) als sonstigen Bestandteil, das heißt bis zu 340 mg Ethanol pro Dosiereinheit (entspricht 6 µg Alfalcidol), was einer Menge von 9 ml Bier oder 4,5 ml Wein entspricht. Der Alkoholgehalt könnte Menschen, die unter Alkoholsucht leiden, Schaden zufügen. Der Alkoholgehalt muss bei schwangeren und stillenden Frauen, sowie bei Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankung oder Epilepsie, in Betracht gezogen werden.

EinsAlpha® Tropfen zum Einnehmen enthalten Sorbitol als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollen EinsAlpha® Tropfen nicht einnehmen.

EinsAlpha® Tropfen zum Einnehmen enthalten Methyl-4-hydroxybenzoat als sonstigen Bestandteil. Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

EinsAlpha® Tropfen zum Einnehmen enthalten Macrogolglycerolhydroxystearat als sonstigen Bestandteil. Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiazid-Diuretika und kalziumhaltige Präparate

Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika oder kalziumhaltigen Präparaten kann das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Kalzium-Spiegel sollen überwacht werden.

Andere Vitamin-D-haltige Präparate

Die gleichzeitige Anwendung anderer Vitamin-D-haltiger Präparate kann das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Die Anwendung mehrerer Vitamin-D-Analoga sollte vermieden werden.

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin oder Primidon) haben enzymaktivierende Effekte, die zu einem gesteigerten Metabolismus von Alfalcidol

EinsAlpha® 2 µg/ml Tropfen



führen. Patienten, die Antikonvulsiva einnehmen, benötigen möglicherweise höhere Dosen von EinsAlpha® Tropfen.

Cholestyramin

Die gleichzeitige orale Anwendung von Cholestyramin kann die intestinale Absorption von oralen EinsAlpha® Produkten beeinträchtigen. EinsAlpha® Tropfen sollte mindestens 1 Stunde vor, oder 4–6 Stunden nach der Einnahme von Cholestyramin verabreicht werden, um ein mögliches Wechselwirkungsrisiko zu minimieren.

Magnesiumhaltige Antazide

Die Absorption magnesiumhaltiger Antazide kann durch EinsAlpha® Tropfen verstärkt werden, was das Risiko einer Hypermagnesiämie erhöht.

Aluminiumhaltige Präparate

EinsAlpha® Tropfen kann die Aluminiumserum-Konzentration erhöhen. Patienten, die aluminiumhaltige Präparate (z. B. Aluminiumhydroxid, Sucralfat) einnehmen, sollen hinsichtlich Anzeichen einer Aluminiumvergiftung beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Alfacalcidol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

EinsAlpha® soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, da eine Hyperkalzämie während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen im Neugeborenen hervorrufen kann. Für Frauen im gebärfähigen Alter gilt besondere Vorsicht.

Stillzeit

Alfacalcidol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss entschieden werden, entweder das Stillen zu unterbrechen oder auf die Behandlung mit EinsAlpha® Tropfen zu verzichten/die Behandlung abzubrechen. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Säuglinge, deren Mütter Alfacalcidol angewendet haben, sollen engmaschig hinsichtlich einer Hyperkalzämie beobachtet werden. Eine mögliche Vitamin-D-Supplementierung des Kindes muss dabei berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Auswirkung von Alfacalcidol auf die Fertilität bei Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Alfacalcidol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann. Dies soll während des Auto-

fahrens oder des Bedienens von Maschinen beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind verschiedene Hautreaktionen wie Juckreiz und Hautausschlag, Hyperkalzämie, Gastrointestinalbeschwerden, Hyperphosphatämie und Kalziosen.

Symptome und Anzeichen, die in Verbindung mit einer Hyperkalzämie auftreten können, sind Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung oder Diarrhö, vermehrter Harndrang, Schwitzen, Kopfschmerzen, gesteigertes Durstgefühl, Schläfrigkeit und Schwindel.

Anhaltende Hyperkalzämie kann zu Nierenverkalkung/Nierensteinen und eingeschränkter Nierenfunktion führen (siehe Ab-

schnitt 4.4). Nach Markteinführung wurde über Nierenversagen berichtet.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Sehr häufig: $\geq 1/10$
Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$

Siehe Tabelle

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)	Hyperkalzämie
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Hyperphosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Kopfschmerzen
Selten: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gastrointestinalbeschwerden
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Diarrhö Erbrechen Verstopfung Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)	Hautausschlag* Juckreiz *verschiedene Arten von Hautausschlag wurden berichtet u. a. erythematöser, makulopapulöser und pustulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)	Hyperkalziurie
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Nierenfunktionsstörungen (einschließlich akutes Nierenversagen) Nierensteine/Nierenverkalkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Müdigkeit/Schwäche/Unwohlsein
Selten: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Kalzino

EinsAlpha® 2 µg/ml Tropfen



Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die übermäßige Einnahme von EinsAlpha® Tropfen kann zur Entwicklung einer Hyperkalzämie führen. Dieser Effekt kann jedoch durch Absetzen der Therapie kurzfristig wieder rückgängig gemacht werden.

In schweren Fällen von Hyperkalzämie sollen allgemein unterstützende Maßnahmen unternommen werden: Der Patient wird durch Infusion mit Salzlösung ausreichend hydriert (erzwungene Diurese) und die Elektrolyt- und Kalzium-Spiegel sowie die Nierenfunktion werden kontrolliert. Auf Auffälligkeiten im EKG v. a. bei Patienten, die Digitalis verwenden, soll geachtet werden.

Eine zielgerichtete Behandlung mit Glucocorticosteroiden, Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und gegebenenfalls eine Hämodialyse mit geringen Kalziumkonzentrationen soll in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga
ATC-Code: A11CC03

Alfacalcidol ist ein essentieller Faktor für die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase. Es führt bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion zu Erhöhung der verminderten Kalziumaufnahme durch den Darm, zur Normalisierung eines erniedrigten Kalziumgehaltes im Blut und zur Beseitigung der mit einer renalen Osteodystrophie verbundenen Knochen- und Muskelschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfacalcidol ist als pro-drug für 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol anzusehen. Seine Verteilung im Körper und Umwandlung in 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol ist im Tierexperiment und beim Menschen mit radioaktiv markierter Substanz gezeigt worden.

Die Bioverfügbarkeit ist nach dem Effekt auf die Plasmakalzium-Spiegel beim Patienten zu beurteilen. Die Halbwertszeit für den Abfall des Kalzium-Spiegels nach Absetzen von Alfacalcidol beträgt unabhängig von der Dosis 4,5–4,8 Tage. Alfacalcidol ist keine normalerweise im Körper vorkommende Substanz. Sie wird nach oraler und parenteraler Gabe in der Leber rasch in 1 α ,25(OH) $_2$ -D $_3$ umgewandelt.

Eiweißbindung, Liquorgängigkeit, Plazentagängigkeit und Übergang in die Muttermilch sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinische Toxizität von Alfacalcidol wird dem bekannten Vitamin-D-Effekt von Calcitriol auf die Kalziumhomeostase zugeschrieben, der durch Hyperkalzämie, Hyperkalziurie und mögliche Weichteilverkalkung charakterisiert ist.

Alfacalcidol ist nicht genotoxisch.

Aus Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit maximal 0,9 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag wurden keine teratogenen Wirkungen berichtet. Bei Kaninchenfeten traten ab 0,3 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag intrauterine Wachstumsretardierungen auf. Bei Fertilitätsstudien an Ratten ergab sich bei einer Dosis von 0,9 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag eine geringere Trächtigkeitsrate und eine Verminderung der Wurfgröße.

Es ist bekannt, dass sich hohe Dosen von Vitamin D auf Labortiere teratogen auswirken.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Ethanol 99,9 %
Macroglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Sorbitol (Ph. Eur.)
all-rac-alpha-Tocopherol
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
Nach Anbruch des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C)

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Glasflaschen
Klinikpackung (10 × 20 ml) Glasflaschen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma GmbH
Frankfurter Straße 233 A3
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102/201-0
Telefax: 06102/201-200
www.leo-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

42729.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Juni 2000/27. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt