

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Alfacalcidol-ratiopharm® 0,25 µg Weichkapseln

Alfacalcidol-ratiopharm® 1 µg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alfacalcidol-ratiopharm® 0,25 µg Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 0,25 µg Alfacalcidol.

Alfacalcidol-ratiopharm® 1 µg Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 1 µg Alfacalcidol.

Sonstige Bestandteile: Sorbitol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Zur unterstützenden Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose bei Glucocorticoid-Behandlung, wenn im Vitamin-D-Metabolismus die 1- α -Hydroxylierung beeinträchtigt ist.

Knochenerweichungen im Erwachsenenalter (Osteomalazie) infolge unzureichender Resorption, wie beim Malabsorptions- und Postgastrektomie-Syndrom.

Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin-D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie kann eine Zusatztherapie mit Alfacalcidol dann indiziert sein, wenn ein Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l vorliegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die Anfangsdosis für Erwachsene und Kinder von mehr als 20 kg Körpergewicht 1 µg Alfacalcidol (4 Weichkapseln *Alfacalcidol-ratiopharm® 0,25 µg* bzw. 1 Weichkapsel *Alfacalcidol-ratiopharm® 1,0 µg*) täglich.

Für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg beträgt die Tagesdosis 0,05 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag.

Bei fortlaufender Behandlung ist die Dosis entsprechend dem Heilungsverlauf und zur Vermeidung erhöhter Blutcalciumspiegel oder Calcium-Phosphat-Produkte zu verringern.

Patienten mit stärker ausgeprägten Knochenerkrankungen benötigen und tolerieren höhere Dosen:

1–3 µg Alfacalcidol (4–12 Weichkapseln *Alfacalcidol-ratiopharm® 0,25 µg* bzw. 1–3 Weichkapseln *Alfacalcidol-ratiopharm® 1 µg*) täglich.

Bei Patienten mit Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus) muss die Dosis bei Erreichen normaler Blutcalciumwerte (2,2–2,6 mmol/l; 8,8–10,4 mg/100 ml) oder eines Calcium-Phosphat-Produktes von 3,5–3,7 (mmol/l)² vermindert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tagesdosis ist, soweit als möglich, geteilt zur Hälfte am Morgen und zur Hälfte am Abend einzunehmen. Bei einer ungeraden Anzahl von Weichkapseln ist die höhere Anzahl/Dosis am Abend einzunehmen.

Die Weichkapseln sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Die Dauer der Anwendung wird individuell vom Arzt bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei einem Calcium-Spiegel im Plasma über 2,6 mmol/l, einem Calcium-Phosphat-Produkt über 3,7 (mmol/l)² und einer Alkalose mit venösen Blut-pH-Werten über 7,44 (Milch-Alkali-Syndrom, Burnett-Syndrom) darf Alfacalcidol nicht angewendet werden.

Bei Hypercalcämie oder Hypermagnesiämie sollte Alfacalcidol nicht angewendet werden.

Alfacalcidol ist kontraindiziert bei bekannter Vitamin-D-Überempfindlichkeit und bei manifestester Vitamin-D-Intoxikation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Dialyse-Patienten muss ein eventueller Calcium-Einstrom aus der Dialyseflüssigkeit ausgeschlossen werden.

Bei Nierensteinanamnese und Sarkoidose besteht ein erhöhtes Risiko.

Sonstige Bestandteile:

Alfacalcidol-ratiopharm® enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten *Alfacalcidol-ratiopharm®* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vitamin D und seine Derivate dürfen nicht gleichzeitig mit Alfacalcidol verabreicht werden. Da es sich bei Alfacalcidol um ein sehr wirksames Derivat handelt, ist bei gleichzeitiger Gabe mit einem additiven Effekt und einem erhöhten Risiko einer Hypercalcämie zu rechnen.

Eine Hypercalcämie kann bei Patienten unter Digitalistherapie Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis und Alfacalcidol müssen diese Patienten daher streng überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Alfacalcidol und Barbituraten oder enzym-induzierenden Antikonvulsiva sind höhere Dosen

von Alfacalcidol erforderlich, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Ebenso kann Diphenylhydantoin die Wirkung von Alfacalcidol hemmen.

Auch Glucocorticoide können möglicherweise die Alfacalcidol-Wirkung beeinträchtigen.

Da die Gallensalze für die Resorption von Alfacalcidol von Bedeutung sind, kann auch eine längere Behandlung mit gallensäurebindenden Mitteln (Colestyramin, Colestipol), oder Sucralfat und stark aluminiumhaltigen Antacida nachteilig sein. Alfacalcidol und aluminiumhaltige Antacida sollten daher nicht gleichzeitig, sondern im Abstand von 2 Stunden eingenommen werden.

Magnesiumhaltige Antacida oder Laxantien sollten bei Therapie mit Alfacalcidol bei Dialyse-Patienten wegen der Gefahr einer Hypermagnesiämie nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Verstärkt dagegen wird die Alfacalcidol-Wirkung durch die gleichzeitige Gabe von östrogenen Hormonen in der Peri- und Postmenopause.

Bei gleichzeitiger Gabe von calciumhaltigen Präparaten oder Thiaziden ist das Hypercalcämie-Risiko erhöht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl bis heute keine Beobachtungen über eine fruchtschädigende Wirkung vorliegen, sollte Alfacalcidol während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Überdosierungen von Vitamin-D-Derivaten in der Schwangerschaft müssen vermieden werden, da eine langanhaltende Hypercalcämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supravulvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Die Gabe von Alfacalcidol in der Stillzeit dürfte den Calcitriol-Gehalt der Muttermilch erhöhen. Dies ist zu beachten, wenn das Kind zusätzlich Vitamin D erhält.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei unangepasster Dosierung von Alfacalcidol können erhöhte Blutcalciumspiegel auftreten, die sich durch Dosisverminderung oder zeitweiliges Absetzen des Präparates korrigieren lassen. Als Anzeichen einer

eventuellen Erhöhung der Blutcalciumspiegel gelten Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Durstgefühl oder Juckreiz.

Nach bisherigen Erfahrungen ist es unter Alfacalcidol nur selten zu leichten und passageren Phosphaterhöhungen gekommen. Einem eventuellen Phosphatanstieg ist durch Gabe von Phosphatresorptionshemmern (wie Aluminium-Derivaten) zu begegnen.

Während der Behandlung mit Alfacalcidol sind regelmäßige Kontrollen des Blutcalcium- und Phosphatspiegels sowie Blutgasanalysen vorzunehmen. Diese Kontrollen sollten in wöchentlichen bis monatlichen Abständen durchgeführt werden. Zu Beginn der Behandlung können häufigere Bestimmungen notwendig sein.

Augenerkrankungen

Heterotope Calcifizierungen (Cornea) sind unter Alfacalcidol bisher äußerst selten aufgetreten und waren reversibel.

Gefäßerkrankungen

Heterotope Calcifizierungen (Gefäße) sind unter Alfacalcidol bisher äußerst selten aufgetreten und waren reversibel.

Nebenwirkungen bezüglich des blutbildenden Systems, der Leberfunktion und der Nierenfunktion wurden bisher nicht beobachtet.

4.9 Überdosierung

Bei versehentlicher einmaliger Einnahme einer Überdosis (25–30 µg Alfacalcidol) wurden keine Schäden beobachtet.

Bei längerer Überdosierung von Alfacalcidol kann es zu einer unter Umständen lebensbedrohlichen Hypercalcämie kommen.

Das klinische Bild des Hypercalcämiesyndroms ist uncharakteristisch: Schwäche, Müdigkeit, Abgespanntheit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoe, Sodbrennen), Mundtrockenheit, Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen, Juckreiz oder Palpitationen.

Bei verminderter Konzentrationsfähigkeit der Niere ferner Polyurie, Polydipsie, Nykturie und Proteinurie. Abgestuft nach dem Ausmaß der Hypercalcämie können neben einer Dosisreduktion oder zeitweiligem Absetzen von Alfacalcidol calciumarme bzw. calciumfreie Ernährung, Flüssigkeitszufuhr, Dialyse, Schleifendiuretika, Glucocorticoide und Calcitonin eingesetzt werden.

Bei akuter Überdosierung kann eine frühzeitige Magenspülung und/oder die Gabe von Paraffinöl die Resorption vermindern und die Ausscheidung mit dem Stuhl beschleunigen.

Ein spezielles Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin-D₃-Derivat; ATC-Code: A11CC03

Alfacalcidol (1-α-Hydroxycholecalciferol) wird in der Leber sehr schnell zu Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) umgewandelt. Calcitriol gilt als wirksamster Metabolit des Cholecalciferol (Vitamin D₃) bei der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase. Der Hauptwirkmechanismus basiert auf der Erhöhung der zirkulierenden 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel und darüber wird die intestinale Resorption von Calcium und Phosphat erhöht, der Parathormonspiegel gesenkt und die Knochenresorption gehemmt.

Bei gestörter 1-α-Hydroxylierung in der Niere wird durch die Gabe von Alfacalcidol eine ausreichende Calcitriol-Bildung ermöglicht und damit einem Vitamin-D-Hormon-Mangel entgegengewirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfacalcidol ist als Prodrug für 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Tierexperiment und beim Menschen mit radioaktiv markierter Substanz geprüft worden. Die rasche hepatische 25-Hydroxylierung konnte auch an einem Patienten mit Niereninsuffizienz nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Im Vergleich zur therapeutischen Dosierung wird Alfacalcidol nur eine geringe akute Toxizität zugeschrieben. Nach oraler Einmalgabe von Alfacalcidol an Ratten und Mäusen werden LD₅₀-Werte um 500 µg/kg KG genannt.

b) Chronische Toxizität

Die Ergebnisse der chronischen Toxizitätsprüfung wurden als Folge der pharmakologischen Wirkung von Alfacalcidol auf den Calcium-Stoffwechsel gewertet und bestanden vor allem in Hypercalcämie sowie Gewebscalcinosen.

c) Reproduktionstoxizität

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.

Zu Alfacalcidol liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob Alfacalcidol in die Muttermilch übergeht. Hohe Vitamin-D-Dosen während der Schwangerschaft sind beim Menschen mit dem Auftreten eines Aortenstenosen-Syndroms und idiopathischer Hypercalcämie in Verbindung gebracht worden. Es liegen jedoch auch mehrere Fallberichte vor, wo nach Verabreichung sehr hoher Dosen normale Kinder geboren wurden. Vitamin D geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

d) Mutagenes Potential

Alfacalcidol ist hinsichtlich mutagener Wirkungen als unbedenklich anzusehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Alfacalcidol-ratiopharm® 0,25 µg Weichkapseln

Gelatine, Glycerol, Sorbitol-Lösung 70 %, raffiniertes Kokosfett, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Titandioxid, gereinigtes Wasser.

Alfacalcidol-ratiopharm® 1 µg Weichkapseln

Gelatine, Glycerol, Sorbitol-Lösung 70 %, raffiniertes Kokosfett, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Eisenoxid, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blister aus PVC/Aluminium-Folie.

Packungen mit 20 Weichkapseln N 1

Packungen mit 50 Weichkapseln N 2

Packungen mit 100 Weichkapseln N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
www.ratiopharm.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

Alfacalcidol-ratiopharm® 0,25 µg Weichkapseln

71050.00.00

Alfacalcidol-ratiopharm® 1 µg Weichkapseln

71051.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Februar 2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Alfacalcidol-ratiopharm® 1 µg Weichkapseln

Alfacalcidol ist als Prodrug für 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Tierexperiment und beim Menschen mit radioaktiv markierter Substanz geprüft worden.

Die rasche hepatische 25-Hydroxylierung konnte von DE LUCA an einem Patienten mit Niereninsuffizienz nachgewiesen werden.

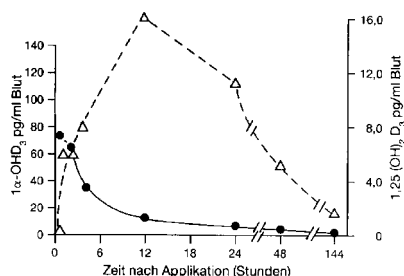


Abbildung 1: Das Verschwinden von 1-α-OH-[6-³H]-D₃ (—) und das rasche Auftreten von 1,25-(OH)₂-[6-³H]-D₃ (- - -) bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz. De Luca, H.: Clin. Endocrinol. 7, Suppl., 1 – 17 (1977)

Eine im Jahr 2003 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 Probanden mit Alfacalcidol 1 µg ergab im Vergleich zum Referenzpräparat

	Test- präparat	Referenz- präparat
C_{max} (pg/ml): Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentrationen	67,492 ± 21,68	71,901 ± 20,63
t_{max} (h): Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve	15,897 ± 22,76	7,501 ± 3,38
AUC (pg · h/ml)	3296,928 ± 772,38	3247,523 ± 1047,29

Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung.