



# EinsAlpha® 2 µg/ml Injektionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EinsAlpha® 2 µg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,5 ml Injektionslösung enthält 1 µg Alfacalcidol (1α-Hydroxycholecalciferol)

1 ml Injektionslösung enthält 2 µg Alfacalcidol (1α-Hydroxycholecalciferol)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen Anwendung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Störungen des Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolismus durch Beeinträchtigung der 1α-Hydroxylierung bei Patienten unter Langzeithämodialyse.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Wenn EinsAlpha® Injektionslösung unter Hämodialyse verabreicht wird, beträgt die Anfangsdosis 1 µg Alfacalcidol (1 Ampulle EinsAlpha® 0,5 ml bzw. ½ Ampulle EinsAlpha® 1 ml Injektionslösung) pro Dialyse.

Im Verlauf der Behandlung mit EinsAlpha® Injektionslösung ist zur Vermeidung erhöhter Serumkalzium-Spiegel oder Ca × P-Produkte die Dosis anzupassen.

Die pro Dialyse zu verabreichende Höchstdosis beträgt 6 µg Alfacalcidol. Die wöchentliche Dosis von 12 µg Alfacalcidol soll nicht überschritten werden.

#### Art der Anwendung

EinsAlpha® Injektionslösung wird ausschließlich zur intravenösen Therapie eingesetzt. In der Hämodialyse soll die intravenöse Therapie am Ende jeder Dialysebehandlung durch die Rückführungslinie der Hämodialyse-Maschine erfolgen.

Vor Gebrauch gut schütteln.

#### Dauer der Anwendung

Die Therapie mit EinsAlpha® Injektionslösung ist naturgemäß eine Langzeittherapie. Die Dauer der Anwendung wird jedoch individuell vom Arzt bestimmt.

Während der Behandlungsdauer mit EinsAlpha® Injektionslösung 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hyperkalzämie.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit EinsAlpha® 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® 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® 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® vermieden werden soll. Eine vorübergehende oder sogar lang anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion wurde beobachtet. EinsAlpha® soll auch bei Patienten mit einer Kalzifikation des Lungengewebes mit Vorsicht angewendet werden, da dies zu Herzerkrankungen führen kann.

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

EinsAlpha® 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® Injektionslösung enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol) als sonstigen Bestandteil, weniger als 100 mg pro ml.

EinsAlpha® Injektionslösung enthält 0,07 mmol Natrium pro ml als sonstigen Bestandteil und ist deshalb nahezu „Natrium-frei“.

Propylenglycol kann Symptome wie nach Alkoholenuss verursachen.

### 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 soll vermieden werden.

#### Antikonvulsiva

Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin oder Primidon) haben enzymaktivierende Effekte, die zu einem gesteigerten Metabolismus von Alfacalcidol führen. Patienten, die Antikonvulsiva einnehmen, benötigen möglicherweise höhere Dosen von EinsAlpha®.

#### Cholestyramin

Die gleichzeitige orale Anwendung von Cholestyramin kann die intestinale Absorption von oralen EinsAlpha® Produkten beeinträchtigen. EinsAlpha® soll 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® verstärkt werden, was das Risiko einer Hypermagnesiämie erhöht.

#### Aluminiumhaltige Präparate

EinsAlpha® kann die Aluminiumserumkonzentration 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® 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.

# EinsAlpha® 2 µg/ml Injektionslösung



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 die Fähigkeit zum 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 Autofahrens oder des Bedienen 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 Kalzinosen.

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 Abschnitt 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 rechts stehende Tabelle

## Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

## 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

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: ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Kalzinose

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® 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 Kalzium-

konzentrationen soll in Betracht gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga

ATC-Code: A11CC03

Alfacalcidol wird nach der Einnahme im Organismus sehr rasch in  $1\alpha, 25$ -Dihydroxycholecalciferol, den wirksamsten Metaboliten des Vitamin  $D_3$ , umgewandelt. Es ist deshalb für die Behandlung derjenigen Erkrankungen geeignet, die auf einen gestörten Vitamin- $D_3$ -Stoffwechsel zurückgeführt werden müssen. Derartige Störungen liegen besonders dann vor, wenn am Vitamin- $D_3$ -Stoffwechsel beteiligte Nierenareale geschädigt sind.

Mit Alfacalcidol wird der unmittelbare Vorläufer zu  $1\alpha, 25$ -Dihydroxycholecalciferol in der Stoffwechselkette angeboten. Damit wird eine spezifischere, rascher ansprechende und besser steuerbare Therapie als

# EinsAlpha® 2 µg/ml Injektionslösung



durch Gabe des gewöhnlichen Vitamin D<sub>3</sub> ermöglicht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Maximalkonzentration von D-Hormon [1,25-(OH)<sub>2</sub>Cholecalciferol] wurde nach i.v.-Gabe zwischen 2 und 5 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten 1,25-(OH)<sub>2</sub> Cholecalciferol beträgt 14–30 Stunden.

## 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

Propylenglycol  
Citronensäure-Monohydrat  
Ethanol  
Natriumcitrat  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.  
Ampullen nach Anbruch verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Ampullen zu je 0,5 ml (1,0 µg Alfacalcidol)  
10 Ampullen zu je 1 ml (2,0 µg Alfacalcidol)  
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  
Fax: 06102/201 200  
www.leo-pharma.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

0,5 ml: 24399.00.00  
1 ml: 24399.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. September 1995/27. 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