

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Alfacalcidol HEXAL 0,25 µg Weichkapseln

Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg Weichkapseln

Alfacalcidol HEXAL 1 µg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alfacalcidol HEXAL 0,25 µg

Jede Weichkapsel enthält 0,25 Mikrogramm Alfacalcidol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält bis zu 13,82 mg Sorbitol.

Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg

Jede Weichkapsel enthält 0,5 Mikrogramm Alfacalcidol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält bis zu 11,31 mg Sorbitol und 0,03 mg Allurarot AC.

Alfacalcidol HEXAL 1 µg

Jede Weichkapsel enthält 1 Mikrogramm Alfacalcidol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält bis zu 13,82 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Alfacalcidol HEXAL 0,25 µg

Ovale, weiß-opake Gelatine-Weichkapseln

Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg

Ovale, rot-opake Gelatine-Weichkapseln

Alfacalcidol HEXAL 1 µg

Ovale, braun-opake Gelatine-Weichkapseln

Die Länge jeder Kapsel beträgt ca. 9,7 mm.

4. .KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alfacalcidol HEXAL wird angewendet bei Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels aufgrund beeinträchtigter 1- α -Hydroxylierung in den Nieren.

Die Hauptindikationen sind:

- renale Osteodystrophie
- Hypoparathyroidismus (idiopathisch und postoperativ)
- Rachitis und Osteomalazie aufgrund verschiedener Ursachen, die zu einer unzureichenden Versorgung mit Vitamin D führen
- Rachitis und Osteomalazie, Vitamin-D-abhängig, Pseudo-Mangel
- Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent
- zur unterstützenden Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der glukokortikoid-induzierten Osteoporose

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anfangsdosierung für alle Indikationen

Erwachsene	1 Mikrogramm/Tag
Kinder unter 20 kg Körpergewicht	0,05 Mikrogramm/kg/Tag
Kinder über 20 kg Körpergewicht	1 Mikrogramm/Tag

Die Dosierung von Alfacalcidol HEXAL sollte basierend auf 2-wöchentlichen Messungen der Plasmakonzentrationen von Calcium und Phosphat eingestellt werden. Die tägliche Dosis von Alfacalcidol HEXAL kann in Schritten von 0,25-0,5 Mikrogramm erhöht werden. Sobald die Dosierung festgelegt wurde, sollten alle 2-4 Wochen die Plasmawerte von Calcium, Phosphat und Kreatinin gemessen werden.

Die meisten erwachsenen Patienten sprechen auf Dosierungen zwischen 1 und 3 Mikrogramm pro Tag an. Falls es biochemische oder radiologische Hinweise auf die Knochenheilung gibt (und bei hypoparathyroiden Patienten der normale Calciumwert im Plasma erreicht ist), sinkt die Dosis in der Regel. Erhaltungsdosen bewegen sich in der Regel im Bereich von 0,25-1 Mikrogramm pro Tag. Falls Hyperkalzämie auftritt, sollte die Einnahme von Alfacalcidol HEXAL unterbrochen werden, bis der Plasma-Calcium-Spiegel wieder normal ist (ca. 1 Woche), dann sollte mit der Hälfte der bisherigen Dosis wieder begonnen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

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

Zusätzlich für Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg Weichkapseln:

- Überempfindlichkeit gegen Allurarot AC

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Alfacalcidol sollen die Serumcalcium- und Serumphosphat-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden. Das PTH, die alkalische Phosphatase und das Calcium-Phosphat Produkt sollen kontrolliert werden, sofern klinisch indiziert.

Bei Patienten, die mit Alfacalcidol HEXAL 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 Plasmacalciumspiegel wieder Normalwert erreichen (etwa eine Woche). Die Gabe von Alfacalcidol HEXAL kann dann mit einer reduzierten Dosis (die Hälfte der ursprünglichen Dosis) unter Überwachung des Calcium-Spiegels fortgesetzt werden.

Eine anhaltende Hyperkalzämie kann zu einer Verschlechterung von Arteriosklerose, Herzklappensklerose oder Nephrolithiasis führen, weshalb bei solchen Patienten eine anhaltende Hyperkalzämie unter Gabe von Alfacalcidol HEXAL vermieden werden soll. Eine vorübergehende oder sogar lang anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion wurde beobachtet. Alfacalcidol HEXAL 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 potenziellen metastatischen Kalzifikation vorzubeugen.

Alfacalcidol HEXAL 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 Digitalisglykosiden die Wahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen.

Anwendung mit Vorsicht bei Patienten, die mit Thiaziddiuretika behandelt werden, da sie ein erhöhtes Risiko für Hyperkalzämie haben können.

Alfacalcidol HEXAL enthält Sorbitol

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Alfacalcidol HEXAL nicht einnehmen.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) –haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewandeten Arzneimitteln beeinflussen.

Zusätzlich für Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg:

Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg Weichkapseln enthalten den Azofarbstoff Allurarot AC und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält den Azofarbstoff Allurarot AC. Dieser kann allergische Reaktionen verursachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Weichkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Alfacalcidol HEXAL.

Gallensäurebinder

Die gleichzeitige orale Anwendung von Gallensäurebindern wie z. B. Colestyramin kann die intestinale Absorption von oralen Alfacalcidol HEXAL Produkten beeinträchtigen. Alfacalcidol – 1 A Pharma soll mindestens 1 Stunde vor, oder 4-6 Stunden nach der Einnahme von Gallensäurebindern verabreicht werden, um ein mögliches Wechselwirkungsrisiko zu minimieren.

Thiazid-Diuretika und calciumhaltige Präparate

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

Magnesiumhaltige Antazida

Die Absorption magnesiumhaltiger Antazide kann durch Alfacalcidol HEXAL verstärkt werden, was das Risiko einer Hypermagnesiämie erhöht.

Vitamin-D-haltige Präparate/andere Vitamin-D-Analoga

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

Aluminiumhaltige Präparate

Alfacalcidol HEXAL 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 Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Alfacalcidol HEXAL 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 Alfacalcidol HEXAL 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.

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

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien zur Auswirkung von Alfacalcidol auf die Fertilität vor. In einer präklinischen Studie konnte keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit von Ratten gezeigt werden.

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

Alfacalcidol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 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 und Hyperphosphatämie. Die Symptome und Anzeichen in Verbindung mit einer Hyperkalzämie sind Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Obstipation, Polyurie, Schwitzen, Polydipsie, Somnolenz und Schwindelgefühl.

Längere Hyperkalzämie kann zu Nephrocalcinose/Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz führen (siehe Abschnitt 4.4). Ein Nierenversagen wurde nach der Vermarktung gemeldet.

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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen
Selten	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Gastrointestinalbeschwerden
Gelegentlich	Diarrhö Erbrechen Verstopfung Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag* Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Hyperkalzurie
Gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen (einschließlich akutes Nierenversagen) Nierensteine/Nierenverkalkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Müdigkeit/Schwäche/Unwohlsein, Kalzinose

* verschiedene Arten von Hautausschlag wurden berichtet, u. a. erythematöser, makulopapulöser und pustulöser Hautausschlag

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 von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Management

In schweren Fällen von Hyperkalzämie sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Sorgen Sie dafür, dass der Patient durch Infusionen von 0,9%iger Kochsalzlösung (forcierte Diurese) gut hydriert bleibt, messen Sie Elektrolyte, Calciumwerte und Nierenfunktionen; bewerten Sie EKG-Auffälligkeiten, vor allem bei Patienten mit Digitalis-Therapie. Im Speziellen sollte eine Behandlung mit Glukokortikoiden, Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und schließlich Hämodialyse mit niedrigem Calciumgehalt in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine, Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen, Vitamin D und Analoga
ATC-Code: A11CC03

Eine eingeschränkte 1- α -Hydroxylierung durch die Nieren vermindert die endogene Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D. Dies trägt zu den Störungen des Mineralstoffwechsels bei, die bei mehreren Erkrankungen gefunden wurden, darunter renal bedingte Knochenerkrankungen, Hypoparathyroidismus, neonatale Hypokalzämie und Vitamin-D-abhängige Rachitis. Diese Störungen, für deren Korrektur hohe Dosen der Muttersubstanz Vitamin D erforderlich sind, sprechen auf kleine Dosen von Alfacalcidol an.

Die verzögerte Reaktion und die erforderliche hohe Dosierung bei der Behandlung dieser Störungen mit ursprünglichem Vitamin D macht eine Dosiseinstellung schwierig. Dies kann zu einer unvorhersehbaren Hyperkalzämie führen, deren Rückgang Wochen oder Monate dauern kann. Der große Vorteil von Alfacalcidol ist die schneller einsetzende Reaktion, die eine genauere Titration der Dosierung ermöglicht. Sollte unerwartet eine Hyperkalzämie auftreten, kann diese innerhalb weniger Tage nach Unterbrechung der Behandlung rückgängig gemacht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben 1-5 Mikrogramm/Tag von 1 α -Hydroxyvitamin D (1 α -OHD3) die intestinale Calcium- und Phosphatresorption dosisabhängig erhöht. Dieser Effekt wurde innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Arzneimittelleinnahme beobachtet und im Gegenzug kehrt sich der Effekt innerhalb von 3 Tagen nach dem Absetzen des Arzneimittels wieder um.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten innerhalb von 5 Tagen nach Erhalt von 1 α -OHD3 in einer Dosis von 0,5-1,0 Mikrogramm/Tag erhöhte Calciumwerte im Serum. Mit Anstieg des Serum-Calciums verringerten sich die PTH- und alkalischen Phosphatase-Spiegel in Richtung Normalwert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Alfacalcidol wird passiv und fast vollständig im Dünndarm resorbiert.

Verteilung und Biotransformation

In der Leber wird Alfacalcidol schnell in 1,25-Dihydroxyvitamin D, den physiologisch aktiven Vitamin-D-Metaboliten, umgewandelt, der als Regulator des Calcium- und Phosphatstoffwechsels agiert. Da diese Umwandlung schnell erfolgt, sind die klinischen Effekte von Alfacalcidol und 1,25-Dihydroxyvitamin D sehr ähnlich.

1,25-Dihydroxyvitamin D wird im Blut durch ein spezielles Transport-Protein (ein Globulin) transportiert. Vitamin D wird zu mehreren polaren inaktiven Metaboliten umgewandelt und wird hauptsächlich durch die Galle ausgeschieden.

Elimination

Die Halbwertszeit von Alfacalcidol beträgt etwa 4 Stunden. Die pharmakologische Wirkung dauert 3-5 Tage an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Die nicht-klinische Toxizität von Alfacalcidol wird der bekannten Vitamin-D-Wirkung von Calcitriol auf die Calcium-Homöostase zugeschrieben, die durch Hyperkalzämie, Hyperkalzurie und schließlich einer Verkalkung der Weichteilgewebe charakterisiert ist.

Genotoxizität

Alfacalcidol ist nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten und Kaninchen wurden keine besonderen Wirkungen von Alfacalcidol auf die Fruchtbarkeit oder das Verhalten der Nachkommen festgestellt. In der embryofetalen Entwicklung wurde bei Dosierungen, die hoch genug waren um auch bei den Muttertieren Toxizität hervorzurufen, fetale Toxizität (Postimplantationsverlust, geringere Wurfgröße und niedrigeres Gewicht der Nachkömmlinge) beobachtet. Es ist bekannt, dass hohe Dosen von Vitamin D bei Versuchstieren teratogen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- mittelkettige Triglyceride
- Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)
- Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)

Kapselhülle

- Gelatine
- Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
- Glycerol

Zusätzlich für Alfacalcidol HEXAL 0,25 µg:

- Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg:

- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
- Allurarot AC (E 129)
- Brillantblau (E 133) (enthält Natrium)

Zusätzlich für Alfacalcidol HEXAL 1 µg:

- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkarton mit Weichkapseln in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMERN

Alfacalcidol HEXAL 0,25 µg
82332.00.00

Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg
82333.00.00

Alfacalcidol HEXAL 1 µg
82334.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Alfacalcidol HEXAL 0,25 µg
Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. April 2016

Alfacalcidol HEXAL 0,5 µg
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. April 2016

Alfacalcidol HEXAL 1 µg
Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig