

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfacalcidol Aristo® 0,25 Mikrogramm
Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alfacalcidol Aristo® 0,25 Mikrogramm:
Jede Weichkapsel enthält 0,25 Mikrogramm Alfacalcidol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Alfacalcidol Aristo® 0,25 Mikrogramm:
Jede Weichkapsel enthält 98,7 mg Erdnussöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Alfacalcidol Aristo® 0,25 µg, Weichkapseln: Rötlich braun gefärbte, ovale Weichgelatinekapseln, die eine klare, ölige Flüssigkeit enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alfacalcidol Aristo® wird bei Erkrankungen verabreicht, bei denen der Calcium-Metabolismus, durch eine 1-alpha-Hydroxylierung gestört ist, wie bei einer Nierenfunktionsstörung. Die Hauptindikationen sind:

- a) Renale Osteodystrophie
- b) Hyperparathyreoidismus (mit Knochenbeteiligung)
- c) Hypoparathyreoidismus
- d) Neonatale Hypokalzämie
- e) Ernährungsbedingte und malabsorptive Rachitis und Osteomalazie
- f) (Vitamin-D-abhängige) Pseudo-Mangel-Rachitis und Osteomalazie
- g) Hypophosphatämische Vitamin-D-resistente Rachitis und Osteomalazie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:
zum Einnehmen

Anfangsdosis für alle Indikationen:

Erwachsene:	1,0 Mikrogramm/Tag
Dosierung bei älteren Patienten:	0,5 Mikrogramm/Tag
Neugeborene und Frühgeborene:	0,05 bis 0,1 Mikrogramm/kg/Tag
Kinder unter 20 kg Körpergewicht:	0,05 Mikrogramm/kg/Tag
Kinder über 20 kg Körpergewicht:	1,0 Mikrogramm/Tag

Die Dosis von Alfacalcidol Aristo® sollte so eingestellt werden, dass Hyperkalzämien abhängig von der biochemischen Reaktion vermieden werden. Dabei sind die Plasmaspiegel für Calcium (idealweise korrigiert für die Proteinbindung), alkalische Phosphatase, Parathormon sowie radiologische und histologische Untersuchungen zu berücksichtigen.

Die Plasmaspiegel sollten zunächst in wöchentlichen Intervallen gemessen werden. Die tägliche Dosis Alfacalcidol Aristo® kann in Schritten von 0,25–0,5 µg erhöht werden.

Wenn die Dosis feststeht, sollten die Plasmaspiegel für Calcium, Phosphor und Kreatinin alle 2–4 Wochen gemessen werden.

Die meisten erwachsenen Patienten sprechen auf Dosen zwischen 1 und 3 Mikrogramm täglich an. Wenn biochemische oder radiologische Hinweise auf Knochenheilung vorliegen (und bei hypoparathyroiden Patienten sobald normale Calcium-Plasmaspiegel erreicht wurden), wird die Dosis üblicherweise reduziert. Die Erhaltungsdosis liegt in der Regel im Bereich von 0,25 bis 1 Mikrogramm pro Tag. Wenn eine Hyperkalzämie auftritt, sollte Alfacalcidol Aristo® beendet werden, bis sich der Plasmaspiegel von Calcium normalisiert hat (ca. 1 Woche), dann sollte mit der Hälfte der vorherigen Dosis neu begonnen werden.

(a) Renale Knochenkrankungen:

Bei Patienten mit relativ hohen anfänglichen Calcium-Plasmaspiegeln kann ein autonomer Hyperparathyreoidismus vorliegen, der oft nicht auf Alfacalcidol Aristo® Weichkapseln anspricht. Möglicherweise sind andere therapeutische Maßnahmen indiziert.

Vor und während der Behandlung mit Alfacalcidol Aristo® Weichkapseln können Phosphatbinder in Betracht gezogen werden, um eine Hyperphosphatämie zu verhindern. Es ist besonders wichtig, bei Patienten mit chronischem Nierenversagen häufige Messungen des Plasma-Calciums durchzuführen, da eine länger anhaltende Hyperkalzämie die Abnahme der Nierenfunktion verschlimmern kann.

(b) Hyperparathyreoidismus:

Bei Patienten mit primärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus, die einer Parathyroidektomie unterzogen werden, lindert eine präoperative Behandlung mit Alfacalcidol Aristo® für 2–3 Wochen die Knochen-schmerzen und die Myopathie, ohne die präoperative Hyperkalzämie zu verschlimmern. Um die postoperative Hypokalzämie zu verringern, sollte die Behandlung mit Alfacalcidol Aristo® fortgesetzt werden, bis die Plasmaspiegel der alkalischen Phosphatase wieder im Normalbereich liegen oder bis eine Hyperkalzämie auftritt.

(c) Hypoparathyreoidismus:

Im Gegensatz zur Reaktion auf Vitamin D, werden niedrige Calcium-Plasmaspiegel durch Alfacalcidol Aristo® relativ schnell normalisiert. Schwere Hypokalzämien lassen sich mit einer zusätzlichen Verabreichung von Calcium und höheren Dosen Alfacalcidol Aristo® (z. B. 3–5 Mikrogramm) schneller korrigieren.

(d) Neonatale Hypokalzämie:

Obwohl die normale Anfangsdosis von Alfacalcidol Aristo® 0,05–0,1 Mikrogramm/kg/Tag beträgt (mit nachfolgender vorsichtiger Titration), können in schweren Fällen Dosen von bis zu 2 Mikrogramm/kg/Tag erforderlich sein. Obwohl die Serumspiegel des ionisierten Calciums einen Rückschluss auf das Ansprechen bieten können, zeigt die Messung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma möglicherweise sinnvollere Ergebnisse. Alkalische Phosphatase-Konzentrationen von ca. 7,5 Mal über dem Normalbereich von Erwachsenen weisen auf eine aktive Erkrankung hin.

Eine Dosis von 0,1 Mikrogramm/kg/Tag Alfacalcidol Aristo® hat sich als Prophylaxe gegen eine frühe neonatale Hypokalzämie bei Frühgeborenen bewährt.

(e) Ernährungsbedingte und malabsorptive Rachitis und Osteomalazie:

Die ernährungsbedingte Rachitis und Osteomalazie lässt sich mit Alfacalcidol Aristo® schnell heilen. Eine malabsorptive Osteomalazie (die auf hohe Dosen von intramuskulär oder intravenös verabreichtem Vitamin D anspricht) wird auf kleine Dosen Alfacalcidol Aristo® ansprechen.

(f) (Vitamin-D-abhängige) Pseudo-Mangel-Rachitis und Osteomalazie

Obwohl hohe Dosen von Vitamin D erforderlich wären, entspricht die wirksame Dosis Alfacalcidol Aristo® der Dosierung, wie sie auch bei ernährungsbedingter Vitamin-D-Mangel-Rachitis und Osteomalazie erforderlich sind.

(g) Hypophosphatämische Vitamin-D-resistente Rachitis und Osteomalazie

Weder große Dosen von Vitamin D noch Phosphat-Ergänzungsmittel bieten wirklich zufriedenstellende Ergebnisse. Die Behandlung mit Alfacalcidol Aristo® bei normaler Dosierung lindert eine eventuell bestehende Myopathie rasch, und erhöht die Calcium- und Phosphatretention. Bei einigen Patienten können Phosphat-Ergänzungsmittel erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

Hyperkalzämie
Überempfindlichkeit gegen Alfacalcidol, Erdnussöl oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Alfacalcidol müssen die Plasmakonzentrationen von Calcium, Phosphat und Kreatinin häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.1).

Bei der Anwendung von Alfacalcidol Aristo® ist Vorsicht geboten, bei

- Patienten, die mit Herzglykosiden oder Digitalis behandelt werden, da eine Hyperkalzämie bei diesen Patienten zu Herzrhythmusstörungen führen kann;
- Patienten mit Nephrolithiasis.

Während der Behandlung mit Alfacalcidol Aristo® müssen die Serumkonzentrationen von Calcium und Phosphat regelmäßig, und vor allem bei Kindern, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, gemessen werden. Um die Serumphosphatkonzentration auf einem akzeptablen Wert zu halten, kann bei Patienten mit renaler Knochenkrankung ein Phosphatbinder verwendet werden.

Bei Patienten, die mit Alfacalcidol Aristo® behandelt werden, kann Hyperkalzämie auftreten. Die frühen Symptome sind:

- Polyurie
- Polydipsie
- Schwäche, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung

- Mundtrockenheit
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Metallischer Geschmack

Im Falle von Hyperkalzämie sollte die Alfacalcidol-Behandlung unterbrochen werden, bis die Serumcalciumkonzentrationen wieder im Normalbereich liegen, in der Regel in ca. 1 Woche. Alfacalcidol kann dann mit der Hälfte der letzten verwendeten Dosis neu gestartet werden.

Hyperkalzämie in Verbindung mit Hyperphosphatämie erhöht das Risiko für metastatische Verkalkungen. Bei Erkrankungen, bei denen eine Hyperphosphatämie auftreten kann, z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, sollte ein Phosphatbinder verwendet werden.

Patienten mit seltenen Erbkrankheiten wie Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Hyperkalzämie kann bei Patienten, die Digitalis-Präparate erhalten, das Auftreten von Herzrhythmusstörungen fördern.

Patienten, die Barbiturate oder Antikonvulsiva einnehmen, benötigen aufgrund der Induktion von Leberenzymen möglicherweise eine höhere Dosis Alfacalcidol Aristo®, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Die gleichzeitige Gabe von Colestyramin kann die intestinale Resorption von Alfacalcidol beeinträchtigen.

Bei Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da sie ein erhöhtes Risiko für Hyperkalzämie haben können.

Magnesiumhaltige Antazida und Abführmittel sollten während der Behandlung mit Alfacalcidol nicht verwendet werden, da ein erhöhtes Risiko für Hypermagnesämie besteht. Vitamin D oder seine Derivate und Calcium oder Calcium-haltige Präparate dürfen nicht gleichzeitig mit Alfacalcidol verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten aus der Anwendung von Alfacalcidol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung an schwangere Frauen, da eine Hyperkalzämie während der Schwangerschaft zu angeborenen Missbildungen des Kindes führen kann.

Alfacalcidol darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es besteht der Verdacht, dass Alfacalcidol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei hohen Dosen kann eine Hyperkalzämie beim Säugling nicht ausgeschlossen werden. Wegen unzureichender Daten wird während einer Behandlung mit Alfacalcidol vom Stillen abgeraten.

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

Alfacalcidol Aristo® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hyperkalzämie und verschiedene Hautreaktionen. Die Symptome einer Hyperkalzämie sind Kopfschmerzen, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Polyurie, Polydipsie, Muskel- und Knochenschmerzen, und metallischer Geschmack. Eine Hyperkalzämie kann schnell durch Beendigung der Behandlung korrigiert werden, bis die Plasmakalziumspiegel wieder normal sind (nach ca. 1 Woche). Die Behandlung mit Alfacalcidol Aristo® kann dann mit der Hälfte der vorherigen Dosis wieder begonnen werden.

Basierend auf den Daten nach der Markteinführung ist die Häufigkeit an berichteten Nebenwirkungen selten oder sehr selten (ca. 1 : 10.000 behandelten Patienten).

• Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten (1/10.000, < 1/1.000):

Hyperkalzämie
Hyperphosphatämie

• Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten (< 1/10.000):

Pruritus
Hautausschlag
Urtikaria

• Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 1/10.000):

Nephrokalzinose
Eingeschränkte Nierenfunktion

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Erdnussöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Eine Hyperkalzämie wird durch das Absetzen von Alfacalcidol Aristo® behandelt.

In schweren Fällen von Hyperkalzämie sollten unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Der Patient ist durch i.v. Infusionen von Kochsalzlösung hydriert zu halten (forcierte Diurese einleiten), die Elektrolyte, die Calcium-Konzentration und die Nierenfunktionswerte sollten gemessen werden; auf EKG-Abweichungen ist zu achten, vor allem bei Patienten, die Digitalis erhalten. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden,

Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und eventuell eine Hämodialyse mit niedrigem Calciumanteil sollte in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Eine Beeinträchtigung der 1 α -Hydroxylierung durch die Nieren verringert die endogene Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Dies verursacht bei mehreren Erkrankungen, wie renaler Knochenkrankheit, Hypoparathyreoidismus, neonataler Hypokalzämie und Vitamin-D-abhängiger Rachitis, Störungen des Mineralstoffwechsels. Diese Erkrankungen, die zur Behandlung hohe Dosen Vitamin D erfordern, sprechen auf kleine Dosen Alfacalcidol Aristo® an.

Das verzögerte Ansprechen und die hohen Dosierungen Vitamin D, die bei der Behandlung dieser Erkrankungen erforderlich sind, machen Dosisanpassungen schwierig. Dies kann zu unvorhersehbaren Hyperkalzämien führen, deren Normalisierung Wochen oder Monate dauern kann. Der große Vorteil von Alfacalcidol Aristo® besteht im schnelleren Ansprechen, was eine genauere Titration der Dosierung ermöglicht. Sollte dennoch eine unbeabsichtigte Hyperkalzämie auftreten, kann diese durch Absetzen der Behandlung innerhalb weniger Tage rückgängig gemacht werden.

Bei Patienten mit Nierenversagen, erhöhten 1–5 Mikrogramm/Tag 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1 α -OHD3) die intestinale Calcium- und Phosphoresorption dosisabhängig. Dieser Effekt trat innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Behandlung auf und verschwand innerhalb von 3 Tagen nach Absetzen des Arzneimittels.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde innerhalb von 5 Tagen nach Verabreichung von 1 α -OHD3 in einer Dosis von 0,5 bis 1,0 Mikrogramm/Tag ein Anstieg der Serumcalciumspiegel beobachtet. Nach Ansteigen der Serumcalciumkonzentration normalisierten sich die Konzentrationen von PTH und alkalischer Phosphatase.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfacalcidol wird passiv und fast vollständig im Dünndarm resorbiert.

Alfacalcidol wird in der Leber schnell zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgewandelt. Dies ist der Metabolit von Vitamin D, der als Regulator des Calcium- und Phosphatstoffwechsels wirkt. Da diese Umwandlung schnell erfolgt, sind die klinischen Wirkungen von Alfacalcidol Aristo® und 1,25-Dihydroxycholecalciferol sehr ähnlich.

Die Halbwertszeit von Alfacalcidol beträgt ca. 4 Stunden. Die pharmakologische Wirkung hält 3–5 Tage an.

Bei Patienten mit ernährungsbedingter Osteomalazie wurde innerhalb von 6 Stunden nach oraler Verabreichung 1 μ g 1 α -OHD3 eine Zunahme der Calcium-Resorption beobachtet, die in der Regel nach 24 Stunden ihr Maximum erreichte. 1 α -OHD3 führte

durch eine erhöhte intestinale Absorption und renale tubuläre Resorption auch zur Zunahme von anorganischem Phosphor im Plasma. Dieser letztere Effekt ist eine Folge der PTH-Hemmung durch 1α -OHD₃. Die Wirkung des Arzneimittels auf Calcium war etwa doppelt so stark, wie seine Wirkung auf die Phosphorabsorption.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

Die nicht-klinische Toxizität von Alfacalcidol wird der bekannten Vitamin D-Wirkung des Calcitriols auf die Calcium-Homöostase zugeschrieben und ist charakterisiert durch Hyperkalzämie, Hypercalciurie und letztendlich Gewebescalcinosen.

Gentoxizität:

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 Bezug auf die embryo-fetale Entwicklung wurde bei für das Muttertier toxischen Dosierungen fetale Toxizität (Postimplantationsverlust, geringere Wurfgröße und niedrigeres Geburtsgewicht) beobachtet. Hohe Dosen Vitamin D wirken bei Versuchstieren bekanntermaßen teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure,
 All-rac- α -Tocopherol,
 Propylgallat,
 Ethanol,
 Erdnussöl.

Die Kapselhülle enthält:

Gelatine, Glycerin,
 D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch,
 Gereinigtes Wasser,
 Mittelkettige Triglyceride.

Die Kapseln enthalten die folgenden Farbstoffe:

Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid rot (E 172) und Eisen(II,III)-oxid schwarz (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Fertigprodukte sind Alfacalcidol 0,25 μ g, 0,5 μ g und 1,0 μ g Weichkapseln, in weißen undurchsichtigen HDPE-Behältern mit induktionsversiegeltem weißem undurchsichtigem HDPE-Schraubverschluss.

HDPE-Verpackung:

Packungsgröße:

30 Kapseln N 1

50 Kapseln N 2

100 Kapseln N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

89780.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 2. Oktober 2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin