

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm Weichkapseln
Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm Weichkapseln
Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm enthält: 0,25 µg Alfacalcidol.
 1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm enthält: 0,5 µg Alfacalcidol.
 1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm enthält: 1 µg Alfacalcidol.

Sonstige Bestandteile: Erdnussöl, Sorbitol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Postmenopausale Osteoporose, Osteoporose bei Glukokortikoid-Behandlung.

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

Eine signifikante Verminderung der Sturzrate bei Älteren wurde nachgewiesen.

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

Erkrankungen, bei denen im Vitamin D-Metabolismus die 1-alpha-Hydroxylierung in der Niere beeinträchtigt ist wie renale Osteodystrophie mit verminderter Calciumresorption 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.

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 Theramex 0,25 Mikrogramm bzw. 2 Weichkapseln Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm bzw. 1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm) 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 x Phosphat-Produkte zu verringern.

Patienten mit stärker ausgeprägten Knochenerkrankungen benötigen und tolerieren höhere Dosen:

1–3 µg Alfacalcidol (4–12 Weichkapseln Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm bzw. 2–6 Weichkapseln Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm bzw. 1–3 Weichkapseln Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm) 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 x Phosphat-Produktes von 3,5–3,7 (mmol/l)² vermindert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm:

Die Tagesdosis (0,5 bzw. 1 µg) ist geteilt zur Hälfte am Morgen und zur Hälfte am Abend einzunehmen.

Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm:

Die Tagesdosis von 0,5 µg Alfacalcidol (1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm) ist am Abend einzunehmen.

Bei einer Dosierung von 1–3 µg Alfacalcidol (2–6 Weichkapseln Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm) ist die Tagesdosis geteilt zur Hälfte am Morgen und zur Hälfte am Abend einzunehmen.

Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm:

Bei einer Dosierung von 1 µg Alfacalcidol täglich 1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm am Abend einnehmen. Bei Dosierung bis 3 µg Alfacalcidol täglich 1 Weichkapsel Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm am Morgen und 1–2 Weichkapseln Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm am Abend einnehmen.

Die Weichkapseln sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung wird individuell vom Arzt bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Alfacalcidol Theramex darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Alfacalcidol, Erdnuss oder Soja oder einem der sonstigen Bestandteile.

Ebenso ist Alfacalcidol Theramex kontraindiziert bei bekannter Vitamin D-Überempfindlichkeit und bei manifester Vitamin D-Intoxikation.

Bei einem Calcium-Spiegel im Plasma über 2,6 mmol/l, einem Calcium x 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 Theramex nicht angewendet werden.

Bei Hypercalcämie oder Hypermagnesiämie darf Alfacalcidol Theramex nicht angewendet werden.

Bei Dialyse-Patienten muss ein eventueller Calciumeinstrom aus der Dialyseflüssigkeit ausgeschlossen werden. Bei Nierensteinanamnese und Sarkoidose besteht ein erhöhtes Risiko.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erdnussöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Alfacalcidol Theramex 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 Theramex müssen diese Patienten daher streng überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Alfacalcidol Theramex und Barbituraten oder enzyminduzierenden Antikonvulsiva sind höhere Dosen von Alfacalcidol Theramex erforderlich, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Ebenso kann Diphenylhydantoin die Wirkung von Alfacalcidol hemmen.

Auch Glukokortikoide 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 Sucrafat und stark aluminiumhaltigen Antacida nachteilig sein.

Alfacalcidol Theramex und aluminiumhaltige Antacida sollten daher nicht gleichzeitig, sondern im Abstand von 2 Stunden eingenommen werden.

Magnesiumhaltige Antacida oder Laxantien sollten bei Therapie mit Alfacalcidol Theramex 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, Thiaziden oder anderen Arzneimitteln, die den Blutcalciumspiegel erhöhen, ist das Hypercalcämie-Risiko erhöht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Alfacalcidol Theramex Weichkapseln

Die Gabe von Alfacalcidol Theramex 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

Alfacalcidol Theramex hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Alfacalcidol Theramex wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet, wobei folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt wurden:

- sehr häufig* ($\geq 1/10$)
- häufig* ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- gelegentlich* ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
- selten* ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$)
- sehr selten* ($< 1/10\ 000$)
- nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Von allergischen Hautreaktionen und anaphylaktischem Schock, letzterer ausgelöst durch Erdnussöl, einem der Bestandteile von Alfacalcidol Theramex, wurde berichtet.

Bei unangepasster Dosierung von Alfacalcidol Theramex 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. Heterotope Calcifizierungen (Cornea und Gefäße) sind unter Alfacalcidol bisher äußerst selten aufgetreten und waren reversibel.

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

Während der Behandlung mit Alfacalcidol Theramex 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.

Erdnussöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

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

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

Bei längerer Überdosierung von Alfacalcidol Theramex 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 Diarrhö, 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 Theramex calciumarme bzw. calciumfreie Ernährung, Flüssigkeitszufuhr, Dialyse, Schleifendiuretika, Glukokortikoide 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-alpha-Hydroxycholecalciferol) wird in der Leber sehr schnell zu Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) umgewandelt. Calcitriol gilt als wirksamster Metabolit des Cholecalciferols (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. Die Knochenmineralisation wird gefördert, der Parathormonspiegel gesenkt und die Knochenresorption gehemmt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfacalcidol, der Wirkstoff von Alfacalcidol Theramex, ist als Prodrug für 1-alpha-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.

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden mit Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle auf Seite 3

In einer randomisierten, doppelblinden crossover Bioäquivalenzstudie erhielten 16 Probanden eine einmalige orale Dosis von 4 x Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm oder 4 x 1 µg des Referenzpräparates.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 3

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 be-

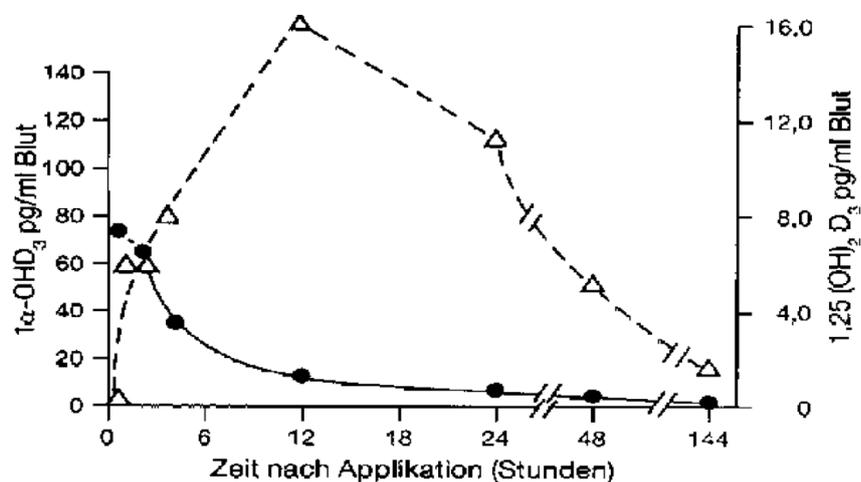


Abbildung 1:

Das Verschwinden von 1-alpha-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)

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}):	61,6 ± 13,6 pg/ml	60,5 ± 9,9 pg/ml
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentrationen (t _{max}):	8 h (6 – 16 h)	8 h (4 – 12 h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC) (72 h):	2271,45 ± 450,64 pg × h/ml	2206,20 ± 261,50 pg × h/ml

Angabe der Werte als Mittelwert (Median bei t_{max}) und Standardabweichung (Streuung bei t_{max}).

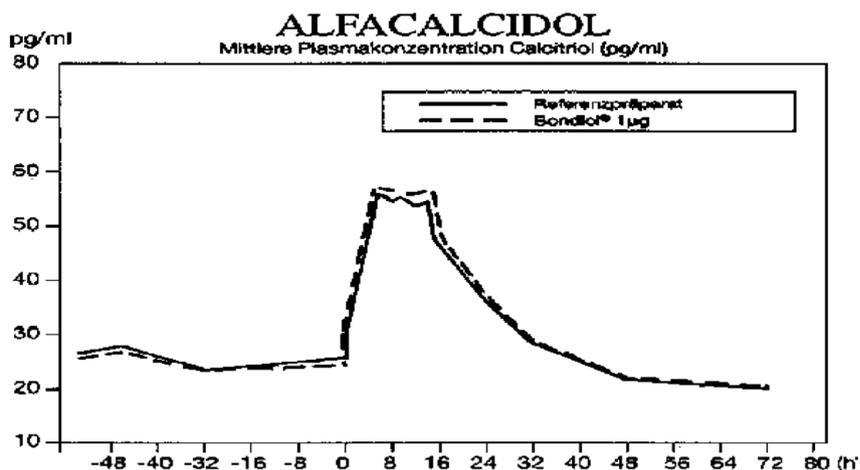


Abbildung 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Calcitriol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (n = 16):

standen 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

Citronensäure (Ph. Eur.), Propylgallat (Ph. Eur.), alpha-Tocopherol (Ph. Eur.), Ethanol 99 %, Erdnussöl, Gelatine, Glycerol 85 %, Mannitol-Sorbitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch, Eisen(III)-oxid (E 172) (Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm/-0,5 Mikro-

gramm) bzw. Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171) (Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm).
Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Butan-1-ol, Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Weichkapseln
Packung mit 50 Weichkapseln
Packung mit 100 Weichkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm
28714.01.00

Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm
57419.00.00

Alfacalcidol Theramex 1 Mikrogramm
28714.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Alfacalcidol Theramex 0,25 Mikrogramm / - 1 Mikrogramm
20.01.2005

Alfacalcidol Theramex 0,5 Mikrogramm
02.03.2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt