Etalpha „LEO“ 2 µg-Ampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 1 ml enthält 2 µg Alfacalcidol (1-α-Hydroxycholecalciferol).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 80 mg Äthanol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare, transparente Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etalpha „LEO“ 2 µg-Ampullen werden angewendet zur Behandlung von Knochenerkrankungen, die aus verringerter endogener Produktion von 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 entstehen und/oder mit einer verminderten Resorption von Vitamin D aus dem Magen-Darm-Trakt einhergehen:

– Renale Osteodystrophie bei chronischer Niereninsuffizienz, speziell unter Hämodialyse (eventuell in Kombination mit phosphatbindenden Substanzen);
– Osteomalazie bei Malabsorptions- oder Postgastrektomiesyndrom.

Bei anderen Vitamin-D-resistenten Erkrankungen (Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel-Rachitis, hypophosphatämische Vitamin- D-resistente Rachitis, Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis, Osteoporose) sollte die orale Anwendung vorgezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:
Die Dosierung von Etalpha „ LEO“ muss für jeden Patienten sorgfältig festgelegt werden und wird dem individuellen Bedarf angepasst.
Erwachsene:
Anfangsdosis:
1 µg/Tag.
In der Folge wird die Dosis entsprechend der biochemischen Reaktion auf die Behandlung, insbesondere hinsichtlich der Plasmakalziumwerte angepasst (siehe Abschnitt 4.4).
Erhaltungsdosis:
0,25 – 2 µg/Tag.
Kinder und Jugendliche:
Für die parenterale Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine klinischen Erfahrungen vor.
Patienten mit Niereninsuffizienz:
Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit Leberinsuffizienz:
Grundsätzlich ist die Wirksamkeit von Etalpha bei Patienten mit verminderter Leberfunktion eingeschränkt. Bei Vorliegen einer schweren Leberfunktionsstörung kann die Wirksamkeit wegen einer verminderten Hydroxylierung von 1α-Hydroxyvitamin D3 zu 1α-25-Dihydroxyvitamin D3 oder aber wegen einer verminderten Resorption, z.B. aufgrund eines beeinträchtigten enterohepatischen Kreislaufs, vermindert sein.
Ältere Patienten:
Es liegen keine speziellen klinischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe vor. Deswegen gibt es keine Empfehlungen über zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen bei dieser Gruppe.
Hämodialyse:
Die Initialdosis für Erwachsene beträgt 1 µg/Dialyse.
Als Maximaldosis werden 4 µg/Dialyse und nicht mehr als 12 µg/Woche empfohlen.
Dauer der Anwendung:
Bisher liegen klinische Erfahrungen über eine i.v. Behandlung bis zu 2 Jahren vor.
Art der Anwendung:
Intravenöse Injektion als Bolus für ca. 30 Sekunden.
Bei Hämodialyse-Patienten sollte die empfohlene intravenöse Dosis für Erwachsene als Bolus für ca. 30 Sekunden in die Rückführungslinie so nahe am Patienten wie möglich am Ende der Hämodialyse verabreicht werden.
Hämodialyse:
Etalpha „LEO” kann als i.v. Injektion im Anschluss an die Hämodialyse gegeben werden. Die Injektion soll in das venöse Schlauchsystem des Hämodialysators am Ende jeder Dialyse gegeben werden.
Vor Gebrauch schütteln!

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 Etalpha „LEO“ sollten die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat regelmäßig überwacht werden. Falls dies klinisch angezeigt ist, sollten PTH, alkalische Phosphatase und das Kalzium x Phosphat Produkt überwacht werden.
Bei Patienten, die mit Etalpha „LEO” behandelt werden, kann eine Hyperkalzämie auftreten. Daher sollten die Patienten über die klinischen Symptome, die mit einer Hyperkalzämie verbunden sind, informiert werden. Anzeichen einer Hyperkalzämie sind Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Nausea und Erbrechen, Verstopfung oder Diarrhöe, Polyurie, Schwitzen, Kopfschmerzen, Polydipsie, Hypertonie, Somnolenz und Schwindel.
Eine Hyperkalzämie kann rasch durch ein Absetzen der Behandlung korrigiert werden, bis der Plasmakalziumspiegel normalisiert ist (ca. 1 Woche). Etalpha „LEO“ kann dann mit einer reduzierten Dosis (der halben vorangegangenen Dosis) mit Überwachung des Kalziums neu begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).
Eine anhaltende Hyperkalzämie kann zu einer Verschlechterung von Arteriosklerose, Herzklappen-Sklerose oder Nephrolithiasis führen, und daher sollte eine länger andauernde Hyperkalzämie vermieden werden, wenn Etalpha „LEO“ bei diesen Patienten angewendet wird. Eine vorübergehende oder sogar dauerhafte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde beobachtet. Etalpha „LEO“ sollte ebenfalls mit Vorsicht bei Patienten mit Verkalkungen des Lungengewebes eingesetzt werden, da dies zu Herzerkrankungen führen kann.
Bei Patienten mit einer nierenbedingten Knochenerkrankung oder stark reduzierter Nierenfunktion kann ein Phosphat-Binder gleichzeitig mit Alfacalcidol verwendet werden, um erhöhte Serum-Phosphat-Spiegel und eine mögliche metastatische Verkalkung zu verhindern.
Etalpha „LEO“ sollte bei Patienten mit granulomatösen Erkrankungen, wie Sarkoidose, bei denen die Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D aufgrund einer gesteigerten Hydroxylierungsaktivität erhöht ist, mit Vorsicht angewendet werden.
Die gleichzeitige Einnahme von Digitalis-Glykosiden bei bestehender Hyperkalzämie aufgrund einer Vitamin D-Gabe erhöht das Risiko für Herzrhythmusstörungen.
Dieses Arzneimittel enthält 10 vol % Äthanol (Alkohol), d. h. bis zu 160 mg pro maximaler Einzeldosis (4 µg Alfacalcidol). Dadurch besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Der Alkoholgehalt ist auch bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.
Die Anwendung von Alfacalcidol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiaziddiuretika und kalziumhaltige Präparate

Die gleichzeitige Einnahme von Thiaziddiuretika oder kalziumhaltigen Präparaten könnte das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Kalzium-Spiegel sollten überwacht werden.

Andere Vitamin-D-haltige Präparate

Die gleichzeitige Einnahme anderer Vitamin-D-haltiger Präparate könnte das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Die Anwendung von mehreren Vitamin D-Analoga sollte vermieden werden.

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin oder Primidon) haben enzyminduzierende Wirkungen, was zu einer Erhöhung des Alfacalcidol Stoffwechsels führt. Patienten die Antikonvulsiva erhalten benötigen gegebenenfalls eine höhere Dosierung von Etalpha „LEO”.

Magnesiumhaltige Antazida

Die Resorption von magnesiumhaltigen Antazida kann durch Etalpha „LEO“ verstärkt werden, wodurch das Risiko für ein Hypermagnesämie steigt.

Aluminiumhaltige Präparate

Etalpha kann die Serumkonzentration von Aluminium erhöhen. Patienten, die aluminiumhaltige Präparate (z. B. Aluminiumhydroxid, Sucralfat) einnehmen, sollten auf Anzeichen von Aluminium-bedingten Toxizitäten überwacht werden.
Da Etalpha „LEO” auch den Phosphattransport in Darm, Nieren und Knochen beeinflusst, müssen sich die Gaben von Phosphatbindern nach der Serumphosphatkonzentration richten (Normalwerte: 2 – 5 mg/ 100 ml bzw. 0,6 - 1,6 mmol/l).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Alfacalcidol bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Etalpha „LEO“ sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist

eindeutig erforderlich. Eine Hyperkalzämie während der Schwangerschaft kann zu angeborenen Störungen bei den Nachkommen führen. Vorsicht ist geboten bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Stillzeit

Etalpha „LEO“ wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen oder die Behandlung mit Etalpha „LEO“ unterbrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau.

Säuglinge von Müttern, die Alfacalcidol enthalten, sollten engmaschig auf eine Hyperkalzämie überwacht werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Wirkung von Alfacalcidol auf die Fertilität vor.

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

Etalpha „LEO“ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sollte der Patient darüber informiert werden, dass es während der Behandlung zu Schwindel kommen kann und dies beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden muss.

4.8 Nebenwirkungen

Die Einschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen beruht auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanmeldungen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren verschiedene Hautreaktionen wie Pruritus und Rash, Hyperkalzämie, gastrointestinale Schmerzen/Beschwerden, Hyperphosphatämie und Kalzinose. Symptome und Anzeichen, die im Zusammenhang mit einer Hyperkalzämie auftreten können, sind Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Nausea und Erbrechen, Verstopfung oder Diarrhöe, Polyurie, Schwitzen, Kopfschmerzen, Polydipsie, Hypertonie, Somnolenz und Schwindel.

Eine lang andauernde Hyperkalzämie kann zu Nephrokalzinose/Nephrolithiasis und Nierenfunktionsstörungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Seit der Markteinführung wurden Fälle von Nierenversagen berichtet.

Die Nebenwirkungen werden laut MedDRA Systemorganklassen (SOC) aufgelistet und die einzelnen Nebenwirkungen werden nach abnehmender Häufigkeit angeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100, <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000, <1/100
Selten	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000, einschließlich gemeldeter Einzelfälle

Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Hyperkalzämie
Gelegentlich:	Hyperphosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen
Selten:	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Bauchschmerzen und -beschwerden
Gelegentlich:	Diarrhöe, Erbrechen, Verstopfung, Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Rash*, Pruritus * Verschiedene Arten von Rash-Reaktionen wie erythematöser, makulo-papulärer und pustulärer wurden beobachtet.
Nicht bekannt:	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Hyperkalziurie
Gelegentlich:	Nierenfunktionsstörung (einschließlich akutem Nierenversagen), Nephrolithiasis/Nephrokalzinose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Müdigkeit/Asthenie/Malaise

Selten:	Kalzinose* *einschließlich äußerst seltener reversibler Fälle von heterotopen Kalzifizierungen der Cornea und Gefäße

Kinder und Jugendliche
Das beobachtete Sicherheitsprofil ist bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen.
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Bei versehentlicher einmaliger Einnahme einer Überdosis (25 – 30µg Alfacalcidol) wurden keine Schäden beobachtet.
Eine zu hohe Aufnahme von Etalpha „LEO“ kann zur Entwicklung einer Hyperkalzämie führen, diese Wirkung ist beim Absetzen jedoch rasch reversibel.
Bei Fällen von schwerer Hyperkalzämie sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Der Patient sollte durch i.v. Salz-Infusionen (Zwangs-Diurese) gut hydriert werden. Außerdem sind eine Messung der Elektrolyte und der Indizes zu den Kalzium- und Nierenfunktionen sowie die Erhebung von elektrokardiographischen Abweichungen angezeigt, vor allem bei Patienten, die einer Digitalis-Behandlung ausgesetzt sind.
Zusätzlich kann eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden, Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und schlussendlich eine Hämodialyse von niedrigem Kalzium-Gehalt in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga.
ATC-Code: A11CC03.
Alfacalcidol (1α-Hydroxyvitamin D3) wird in der Leber rasch zu 1,25-Dihydroxyvitamin D3 umgewandelt. Dies ist der Metabolit von Cholecalciferol (Vitamin D3), welcher regulierend auf die Kalzium- und Phosphat-Homeostase wirkt.
Eine beeinträchtigte renale 1α-Hydroxylation vermindert die 1,25-Dihydroxyvitamin D3-Produktion. Dies trägt zu Störungen im Mineral-Metabolismus bei, die bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet wurden, einschließlich renaler Knochenerkrankungen, zu deren Behandlung hochdosiertes Stamm-Vitamin-D3 erforderlich ist. Diese Patienten werden auf geringe Alfacalcidol-Dosierungen ansprechen.
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.
Der Hauptvorteil von Alfacalcidol im Vergleich zu Vitamin D3 sind sowohl schnellerer Wirkungseintritt als auch schnellere Wirkungsumkehr, welche eine genauere Dosisanpassung ermöglichen und das Risiko einer andauernden Hyperkalzämie minimieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Alfacalcidol ist fettlöslich, und die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Alfacalcidol beträgt fast 100%.
Nach der Resorption wird Alfacalcidol vor allem in der Leber rasch zu 1,25-Dihydroxyvitamin D3 umgewandelt. Die Plasma-Halbwertszeit von Alfacalcidol beträgt 3 Stunden und 1,25-Dihydroxyvitamin D3 tritt binnen 30 Minuten im Plasma auf.
Nach Einzelgabe von Alfacalcidol werden maximale Plasmawerte von 1,25-Dihydroxyvitamin D3 nach 8-12 Stunden erreicht, mit einer Halbwertszeit für 1,25-Dihydroxyvitamin D3 von ca. 35 Stunden.
Der Metabolismus ähnelt jenem des Vitamin D3 nach 25-Hydroxylation zu 1,25-Dihydroxyvitamin D3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
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 Hyperkalzämie, Hypercalciurie sowie eventuell Gewebskalzinosen.

Reproduktionstoxizität

Aus Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit maximal 0,9 µg Alfacalcidol/kg KG/Tag wurden keine besonderen Wirkungen von Alfacalcidol auf die Fertilität oder das Verhalten der Nachkommen beobachtet. In Bezug auf die embryo-fetale Entwicklung, wurde bei Dosen, die hoch genug waren, um bei den Muttertieren Toxizität zu verursachen fetale Toxizität (Postimplantationsverlust, niedrigere Wurfgröße und niedriges Fetengewicht) beobachtet.

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.

Hohe Dosen von Vitamin D sind bekanntermaßen bei Versuchstieren teratogen.

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

Mutagenes Potential

Alfacalcidol ist nicht genotoxisch und hinsichtlich mutagener Wirkungen als unbedenklich anzusehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure-Monohydrat
Äthanol
Natriumzitrat
Propylenglykol
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Auf Grund des bestehenden Risikos einer Resorption von Alfacalcidol durch Plastik sollten Etalpha „LEO“ - Ampullen den Patienten so genau wie möglich in einer Serie verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (Typ 1) in Packungen zu 10 Ampullen mit 1 ml.

Packungsgrößen: 10 x 1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. Inhaber der Zulassung

LEO Pharma Ges.m.b.H
Modecenterstrasse 17-19/Unit 4
1110 Wien

8. Zulassungsnummer

1–20155

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. September 1993 / 28. Dezember 2005

10. Stand der Information

Juni 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.