



Datum: 29. Jänner 2010
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-100129-16936A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Calcitriol – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Calcitriol - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Calcitriol, andere Stoffe aus derselben Substanzklasse (Vitamin D oder Metabolite) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile
- Hyperkalzämie
- D-Hypervitaminose, auch bei Verdacht

Ergänzung 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Calcitriol und der Entwicklung einer Hyperkalzämie beobachtet. Eine abrupte Zunahme der Kalziumzufuhr, entweder auf Grund einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten (z.B. erhöhter Konsum von Milchprodukten) oder unkontrollierter Einnahme von Kalziumpräparaten, kann eine Hyperkalzämie auslösen.

Patienten und ihre Familienangehörigen sollten darauf hingewiesen werden, dass eine strikte Befolgung der Diätmaßnahmen notwendig ist, und sie sollten in der Erkennung der Symptome einer Hyperkalzämie instruiert werden (siehe Abschnitt 4.8).



Sobald das Serumkalzium 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9 - 11 mg/100 ml, entsprechend 2,25 - 2,75 mmol/l) liegt oder das Serumkreatinin auf > 120 µmol/l ansteigt, ist die Behandlung mit Calcitriol sofort zu unterbrechen, bis sich wieder eine Normokalzämie eingestellt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Die tägliche Kalziumaufnahme mit der Nahrung soll annähernd ermittelt und die Zufuhr, falls angezeigt, angepasst werden. Diätvorschriften, besonders bezüglich zusätzlicher Kalziumeinnahme, sollen genau überlegt und die Einnahme zusätzlicher, freiverkäuflicher, kalziumhaltiger Präparate vermieden werden.

Immobilisierte Patienten, z.B. nach einer Operation, sind dem Risiko einer Hyperkalzämie besonders ausgesetzt.

Calcitriol erhöht den Serumspiegel von anorganischem Phosphat. Während dieser Umstand bei Patienten mit Hypophosphatämie erwünscht ist, ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wegen der Gefahr ektopischer Kalzifizierung Vorsicht geboten.

In diesen Fällen sollte der Plasmaphosphatspiegel durch eine orale Applikation von Phosphatbindern und einer phosphatarmen Diät im Normbereich gehalten werden (2 - 5 mg/100 ml oder 0,65 - 1,62 mmol/l).

Es sollte darauf geachtet werden, dass das Serumkalzium-Phosphat-Produkt ($Ca \times P$) einen Wert von 70 mg²/dl² nicht überschreitet.

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis) sollen ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Möglicherweise kann aber der Bedarf an einzunehmendem Phosphat reduziert werden, da Calcitriol die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm in das Blut anregt.

Da Calcitriol einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Vitamin D ist, darf Vitamin D nicht gleichzeitig mit Calcitriol verabreicht werden, um das Entstehen einer Vitamin-D-Hypervitaminose zu vermeiden.

Sollte der Patient von einer Ergocalciferol-Behandlung (Vitamin D₂) auf eine Calcitriol-Behandlung umgestellt werden, kann es einige Monate dauern, bis der Ergocalciferol-Spiegel im Blut wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrt (siehe auch Abschnitt 4.9).

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann die chronische Hyperkalzämie mit einer Zunahme des Serumkreatinins einhergehen. Zwar ist dieser Vorgang gewöhnlich reversibel, doch sollte auf jene Faktoren geachtet werden, die eine Hyperkalzämie verursachen können, wie z.B. eine ungenügende Flüssigkeitszufuhr (Vermeidung einer Dehydratation). Es ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Die notwendigen, regelmäßigen Laboruntersuchungen beinhalten die Bestimmung der Serumspiegel von Kalzium, Phosphor, Magnesium, alkalischer Phosphatase und des Gehaltes von Kalzium und Phosphor im 24-Stunden-Harn. Während der Stabilisierungsphase im Rahmen der Behandlung mit Calcitriol sollte der Serumkalziumspiegel zumindest zweimal wöchentlich (siehe auch Abschnitt 4.2) kontrolliert werden.

[Patienten mit renaler Osteodystrophie*:

Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit von Calcitriol ist eine ausreichende Kalziemeinnahme (bei Erwachsenen ungefähr 800 mg/Tag). Falls erforderlich, ist zusätzliches Kalzium zu verordnen. Der Serumphosphatspiegel ist durch gleichzeitige Gaben von Phosphatbindern (z.B. Aluminiumhydroxid) subnormal zu halten. Regelmäßige Kontrollen des Serumphosphatspiegels sind erforderlich.

- Infolge der verbesserten Kalziumresorption im Gastrointestinaltrakt kann bei einigen Patienten unter Calcitriol die Kalziumzufuhr reduziert werden.
- Patienten, die zu einer Hyperkalzämie neigen, benötigen unter Umständen nur niedrige Kalziumdosen oder überhaupt keine zusätzlichen Gaben.
- Bei Prädialysepatienten sollten die Serumspiegel von Kalzium, Phosphor, alkalischer Phosphatase und Kreatinin zu Behandlungsbeginn, sowie monatlich während der ersten 6 Monate, und anschließend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Intaktes Parathormon (iPTH) sollte alle 3 - 4 Monate bestimmt werden.]*

([Produkt] - Kapseln enthalten Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.)*

Ergänzung 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Calcitriol einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Vitamin D₃ ist, dürfen Vitamin D und seine Derivate nicht gleichzeitig mit Calcitriol verabreicht werden, um durch eine mögliche additive Wirkung einer Vitamin-D-Hypervitaminose und einer Hyperkalzämie vorzubeugen.

Sollte der Patient von einer Ergocalciferol-Behandlung (Vitamin D₂) auf eine Calcitriol-Behandlung umgestellt werden, kann es einige Monate dauern, bis der Ergocalciferol-Spiegel im Blut wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrt.

Die Diätvorschriften bezüglich der Kalzium-Einnahme sollen strikt befolgt und die unkontrollierte zusätzliche Einnahme von kalziumhaltigen Präparaten vermieden werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Thiazid-Diuretika und Digitalispräparaten erhöht das Risiko einer Hyperkalzämie. Bei Patienten, die mit Digitalispräparaten behandelt werden, muss die Calcitriol-Dosierung mit Vorsicht festgesetzt werden, da eine Hyperkalzämie bei diesen Patienten Arrhythmien hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Zwischen Vitamin-D-Analoga und Glukokortikoiden besteht ein funktioneller Antagonismus, da Vitamin-D-Analoga die Kalzium-Absorption fördern und Glukokortikoide diese hemmen. Eine verminderte Wirkung von Calcitriol kann durch die gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden entstehen.

Magnesium-haltige Medikamente (z.B. Antacida) dürfen während der Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verabreicht werden, da es sonst zu Hypermagnesiämie kommen kann.

* nur anzuführen, wenn zutreffend

Da Calcitriol 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. 0,65 - 1,62 mmol/l).

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis) sollen ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Möglicherweise kann aber der Bedarf an einzunehmendem Phosphat reduziert werden, da Calcitriol die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm in das Blut anregt.

Wenn gleichzeitig Enzyminduktoren wie Barbiturate (z.B. Phenobarbital) oder Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin) verabreicht werden, können höhere Dosen von Calcitriol erforderlich werden, da Enzyminduktoren den Abbau von Calcitriol beschleunigen.

(Eine verminderte Wirkung von Calcitriol ist bei gleichzeitiger Gabe von Colestyramin möglich. Colestyramin kann die Resorption fettlöslicher Vitamine im Darm einschränken und daher auch die Resorption von Calcitriol im Darm stören.)*

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch wurde an Kaninchen durch subletale Dosen von Vitamin D eine supraaortenstenose bei den Föten ausgelöst. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass Vitamin D beim Menschen, auch in hohen Dosen, eine teratogene Wirkung hat. Calcitriol sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der von der Behandlung zu erwartende Nutzen das eventuelle Risiko für den Fötus und seine Mutter überwiegt.

Bei Überdosierung mit Calcitriol besteht das Risiko einer Hyperkalzämie sowie das damit verbundene Risiko einer Fruchtschädigung (Teratogenität) durch diaplazentaren Übertritt auf den Fötus. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Entwicklung, Hypoparathyreoidismus sowie zu einer besonderen Form der Aortenstenose führen. Während der Therapie von schwangeren hypoparathyreoten Frauen sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziumspiegels erfolgen, die auch im Wochenbett fortgesetzt werden sollte (siehe auch Abschnitt 4.2).

Calcitriol sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur bei zwingender Indikation verabreicht werden.

Stillzeit

Exogen zugeführtes Calcitriol geht in die Muttermilch über. Eine auf diesem Wege erzeugte Überdosierung beim Säugling wurde bislang nicht beobachtet. Wegen des Potentials für eine Hyperkalzämie bei der Mutter und unerwünschten Wirkungen auf den Säugling, sollte jedoch während der Behandlung mit Calcitriol nicht gestillt werden. Wenn dennoch gestillt wird, müssen die Serumkalziumspiegel der Mutter und des Kindes sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

*** nur anzuführen, wenn zutreffend**

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

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils der beobachteten Nebenwirkungen kann man davon ausgehen, dass Calcitriol keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Ergänzung 4.8 Nebenwirkungen

Jede einzelne unerwünschte Wirkung, einschließlich Hyperkalzämie, trat nur selten ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) auf.

Nebenwirkungen mit Calcitriol treten besonders dann auf, wenn die Dosis den individuellen Bedarf überschreitet. Da Calcitriol eine Vitamin-D-Wirkung ausübt, gleichen die Nebenwirkungen jenen einer Vitamin-D-Überdosierung, nämlich einem Hyperkalzämiesyndrom oder einer Kalziumintoxikation (je nach Intensität und Dauer der Hyperkalzämie), die mit einer Zunahme des Serumkreatinins einhergehen können.

Gelegentlich können akute Symptome wie Anorexie, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Abdominal- oder Magenschmerzen und Obstipation auftreten.

Chronisch können Dystrophie, Sensibilitätsstörungen, Durst/Polydipsie, Fieber mit Durst, Polyurie, Dehydration, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfekte auftreten.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von Calcitriol ist gemäß den pharmakokinetischen Untersuchungen die Normalisierung eines überhöhten Serumkalziums innerhalb weniger Tage nach Absetzen oder Dosisreduktion zu erwarten, also viel rascher als bei der Behandlung mit Vitamin-D₃-Präparaten.

Bei gleichzeitiger Hyperkalzämie sowie einer Hyperphosphatämie von $> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, entsprechend $> 1,9 \text{ mmol/l}$, kann es zu Weichteilverkalkungen kommen, die im Röntgenbild sichtbar werden.

Bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion kann eine chronische Hyperkalzämie mit einem erhöhten Serumkreatininspiegel verbunden sein.

Bei disponierten Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen (Pruritus, Rash, Urticaria und sehr selten schwere erythematöse Hauterkrankungen) auftreten.

Ergänzung 4.9 Überdosierung

Da Calcitriol ein Vitamin-D-Derivat ist, sind die Symptome einer Überdosierung gleich wie für Vitamin D.

Einnahmen hoher Dosen von Kalzium und Phosphat zusammen mit Calcitriol können ähnliche Symptome hervorrufen. Das Serumkalzium-Phosphat-Produkt ($\text{Ca} \times \text{P}$) sollte einen Wert von $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ nicht überschreiten. Ein hoher Kalziumspiegel im Dialysat kann zur Entwicklung einer Hyperkalzämie beitragen.

Symptome einer akuten Vitamin-D-Intoxikation: Anorexie, Kopfschmerz, metallischer Geschmack, Erbrechen, Obstipation, Herzrhythmusstörungen, Muskel- und Knochenschmerzen, Bewusstseinsstörungen und psychische Symptome.

Symptome einer chronischen Vitamin-D-Intoxikation: Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), Sensibilitätsstörungen, möglicherweise Fieber mit Durst, Polyurie, Dehydration, Apathie, Wachstumshemmung und Harnwegsinfekte. In der Folge kommt es zu einer Hyperkalzämie mit metastatischer Kalzifizierung von Kreislauforganen (Gefäßverkalkungen, auch mit Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myokardinsuffizienz) und Organen des Gastrointestinaltrakts, der Nierenrinde, der Lungen und des Pankreas.

Therapie

Folgende Maßnahmen sollten bei einer akzidentellen Überdosierung in Betracht gezogen werden:

- Sofortige Magenspülung oder Induktion von Erbrechen zur Verhinderung einer weiteren Resorption.*
- Verabreichung von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Ausscheidung.*
- Calcitriol und, soweit gegeben, jedes Kalzium-, Magnesium-, Vitamin-A- und Vitamin-D-haltige Medikament sofort absetzen.
- Phosphatbindende Therapie anpassen, z.B. mit Aluminiumhydroxid, phosphatarmer Ernährung bzw. kalziumarme Diät verordnen (Meiden von Milchprodukten).
- Bilanzierung einschließlich Dialyse gegen ein kalziumreduziertes Dialysat.
- Die Behandlung mit Calcitonin kann zur Senkung des Kalziumspiegels beitragen (Calcitonin hemmt die Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen).
- Wiederholte Serumkalziumbestimmungen sind angezeigt. Sollten erhöhte Serumkalziumspiegel persistieren, können Phosphate und Kortikosteroide (vermindern die intestinale Kalziumresorption) verabreicht sowie Maßnahmen zur Erreichung einer adäquaten forcierten Diurese eingeleitet werden.

Eine Hyperkalzämie mit hohen Werten (über $3,2 \text{ mmol/l}$) kann zu renaler Insuffizienz führen, besonders wenn der Blutphosphatspiegel normal oder aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöht ist.

* nur anzuführen, wenn zutreffend