

Fachinformation

Calcitriol KyraMed 0,50 µg



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Calcitriol KyraMed® 0,5 µg
Weichkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Calcitriol

Sonstiger Bestandteil: Sorbitol s. Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapsel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Renale Osteodystrophie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse, Hypoparathyreoidismus (postoperativer Hypoparathyreoidismus, idiopathischer Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus), Hypophosphatämische Rachitis (sogenannte Vitamin D-resistente Rachitis).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die optimale tägliche Dosis von Calcitriol KyraMed 0,5 µg muss für jeden Patienten in Abhängigkeit vom Serumcalciumspiegel sorgfältig ermittelt werden. Die Therapie soll stets mit der kleinstmöglichen Dosis begonnen und nur unter genauer Kontrolle des Serumcalciums erhöht werden.

Calcitriol KyraMed 0,5 µg ist nur für Patienten geeignet, deren Erhaltungsdosis 0,5 µg oder mehr pro Tag beträgt. Zur Einstellung bei Behandlungsbeginn muss in jedem Fall mit 1 Weichkapsel Calcitriol KyraMed 0,25 µg begonnen werden.

Wenn die optimale Dosis gefunden ist, soll das Serumcalcium monatlich kontrolliert werden.

Proben für die Bestimmung des Serumcalciumwertes sollen ohne künstliche Stauung genommen werden.

Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (bzw. 0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9 bis 11 mg/100 ml entsprechend 2,25-2,75 mmol/l) liegt oder sobald das Serumcreatinin 120 µmol/l übersteigt, ist die Dosis wesentlich zu reduzieren oder die Behandlung ganz zu unterbrechen, bis ein normaler Calciumgehalt im Blut erreicht wird.

Das Absetzen zusätzlich verabreichten Calciums kann für eine rasche Normalisierung der Serumcalcium-Konzentration ebenfalls nützlich sein.

Solange eine Hypercalcämie vorliegt, müssen die Calcium- und Phosphatspiegel im Serum täglich kontrolliert werden.

Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von Calcitriol sinkt das Serumcalcium nach Reduktion der Dosis oder dem Unterbrechen der Behandlung innerhalb einiger Tage wieder auf Normalwerte. Sind diese Normalwerte erreicht, kann die Behandlung fortgesetzt werden und zwar mit einer täglichen Dosis, die um 0,25 µg niedriger liegt, als die vorher verabreichte. Die tägliche Calciumaufnahme mit der Nahrung sollte geschätzt und ggf. dem Bedarf angepasst werden. Die tägliche Gesamtcalciumaufnahme (z.B. aus der Nahrung oder Arzneimitteln) soll durchschnittlich bei 800 mg täglich liegen und 1000 mg pro Tag nicht überschreiten.

Die tägliche Dosis beträgt anfangs 1 Weichkapsel Calcitriol KyraMed 0,25 µg (entsprechend 0,25 µg Calcitriol).

Für Patienten mit normalem Calciumgehalt im Blut oder nur gering vermindertem Calciumgehalt im Blut genügt eine Dosis von 0,25 µg Calcitriol jeden 2. Tag. Wenn innerhalb von 2 bis 4 Wochen keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und der biochemischen Untersuchungsergebnisse beobachtet wird, kann die Dosis in 2- bis 4wöchigen Abständen jeweils um 0,25 µg pro Tag erhöht werden. Diese erhöhte Tagesdosis ist auf 2 bis 3 Einzelgaben zu verteilen. Während dieser Zeit soll die Konzentration des Serumcalciums mindestens 2mal wöchentlich bestimmt werden. Die meisten Patienten reagieren auf eine Dosis zwischen 0,5 µg und 1,0 µg Calcitriol pro Tag mit einem deutlichen Anstieg der Serumcalcium-Konzentration.

Weichkapseln unzerkaut mit etwas Flüssigkeit morgens zum Frühstück einnehmen, nicht vorher auflösen. Erhöhte Tagesdosen werden 2-3mal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen (d. h. die Gesamttagesmenge wird auf 2-3 Teilmengen aufgeteilt).

4.3 Gegenanzeigen

Alle Erkrankungen, die mit einem erhöhten Calciumgehalt (z.B. Überfunktion der Nebenschilddrüse) im Blut einhergehen.

Überempfindlichkeit gegen Calcitriol oder gegen andere Stoffe aus derselben Substanzgruppe oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Calcitriol KyraMed 0,25 µg den wirksamsten Vitamin-D-Metaboliten enthält, dürfen Vitamin D und seine Abkömmlinge (z. B. Dihydrotachysterol) nicht gleichzeitig eingenommen werden. Wird die Behandlung des Patienten von Ergocalciferol (Vitamin D₂) auf Calcitriol umgestellt, ist zu beachten, dass es möglicherweise Monate dauern kann, bis der Ergocalciferolspiegel im Blut den Ausgangswert wieder erreicht hat.

Voraussetzung für die optimale Wirkung von Calcitriol ist eine ausreichende, aber nicht übermäßige Calciumaufnahme (bei Erwachsenen etwa 800 mg täglich). Falls erforderlich, muss zusätzliches Calcium eingenommen werden. Infolge der verbesserten Calciumresorption im Gastrointestinaltrakt kann bei einigen Patienten unter Calcitriol KyraMed 0,5 µg die Calciumzufuhr reduziert werden. Patienten, die zu Hypercalcämie neigen, benötigen unter Umständen nur niedrige Calciumdosen oder überhaupt keine zusätzlichen Gaben.

Unter der Behandlung mit Calcitriol besteht die Gefahr des Auftretens einer Hypercalcämie. Bei Untersuchungen von Patienten mit urämischer Osteodystrophie wurde bei etwa 40 % der mit Calcitriol behandelten Patienten eine Hypercalcämie festgestellt. Eine plötzliche Erhöhung der Calciumzufuhr durch Veränderung der Ernährung (z. B. erhöhter Konsum von Milchprodukten) oder die unkontrollierte Aufnahme von Calciumpräparaten kann eine Hypercalcämie verursachen. Patienten und deren Angehörige sind darauf hinzuweisen, dass die vorgeschriebene Diät strikt eingehalten werden muss. Sie müssen außerdem darüber informiert werden, wie sie die Symptome einer Hypercalcämie erkennen können.

Insbesondere bei immobilisierten Patienten (z. B. nach Operationen oder Unfällen) ist die Gefahr einer Hypercalcämie erhöht.

Ein erhöhtes Risiko einer Hypercalcämie besteht bei Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus. Bei diesen Patienten sollte daher die Calciumausscheidung im Urin kontrolliert werden, um gegebenenfalls die Calcitriol Dosis anzupassen oder durch ein Diuretikum die Calciumausscheidung zu regulieren.

Calcitriol erhöht den anorganischen Phosphatspiegel im Serum. Dies hat zwar eine positive Wirkung für den Patienten mit Hypophosphatämie, bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ist dagegen Vorsicht geboten, da in diesem Fall das Risiko ektopischer Calcifikation besteht. In einem solchen Fall muss der Phosphatspiegel durch orale Verabreichung der erforderlichen phosphatbindenden Mittel und eine Diät mit niedrigem Phosphatgehalt auf dem normalen Niveau gehalten werden (2 bis 5 mg/100 ml oder 0,65 bis 1,62 mmol/l).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Calcitriol KyraMed 0,5 µg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Vitamin D und seine Abkömmlinge: Vitamin D und seine Abkömmlinge (z. B. Dihydrotachysterol) dürfen nicht gleichzeitig mit Calcitriol KyraMed 0,5 µg verabreicht werden, da hierbei mit einer Wirkungsverstärkung und damit auch mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen ist.
- Phosphatbinder: Da Calcitriol KyraMed 0,5 µg auch den Phosphattransport in Darm, Nieren und Knochen beeinflusst, müssen sich die Gaben von Phosphatbindern nach der Serumphosphat-Konzentration richten (Normalwerte: 2-5 mg/100 ml bzw. 0,65-1,62 mmol/l).
- Magnesium: Magnesium enthaltende Medikamente (z.B. Magensäure bindende Präparate) dürfen bei niereninsuffizienten Patienten während der Therapie mit Calcitriol KyraMed 0,5 µg nicht verabreicht werden, da es sonst zu erhöhtem Magnesiumgehalt des Blutes kommen kann.
- Digitalis-Präparate: Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis-Präparaten ist vorsichtig zu dosieren, da bei diesen Patienten unter einer Hypercalcämie Herzrhythmusstörungen auftreten können.
- Colestyramin: Colestyramin kann die Resorption fettlöslicher Vitamine im Darm einschränken und daher auch die Resorption von Calcitriol KyraMed 0,5 µg im Darm stören.
- Corticosteroide: Es besteht ein funktioneller Antagonismus zwischen der Förderung der Calciumaufnahme durch Calcitriol und ihrer Hemmung durch Corticosteroide.
- Enzyminduktoren: Werden gleichzeitig Enzyminduktoren wie Barbiturate oder Antikonvulsiva verabreicht, können höhere Dosen von Calcitriol erforderlich sein.
- Thiazid-Diuretika: Das Risiko einer Hypercalcämie ist bei gleichzeitiger Einnahme von Thiazid-Diuretika gegeben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Erfahrungen mit dem Einsatz von Calcitriol in der Schwangerschaft und der Stillzeit.

Überdosierungen von Calcitriol müssen vermieden werden, da eine langanhaltende Hypercalcämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supraaortalen Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Es wird angenommen, dass Calcitriol in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Calcitriol sollte deshalb nicht gestillt werden.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Organsystemen und Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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	($< 1/10.000$)

Die Anzahl der Nebenwirkungen aus dem klinischen Einsatz von Calcitriol über 15 Jahre in allen Indikationen ist sehr gering, wobei jede einzelne Nebenwirkung einschließlich Hypercalcämie sehr selten auftritt.

Da Calcitriol eine Vitamin-D-Wirkung besitzt, entsprechen seine Nebenwirkungen auch den bei einer Vitamin-D-Überdosierung beobachteten Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypercalcämie, Hypercalcurie

Abhängig von Dosis und Behandlungsdauer kann eine schwere und lang anhaltende Hypercalcämie auftreten. Durch Überdosierung hervorgerufene Hypercalcämien können über Wochen andauern.

Mögliche Symptome einer akuten Hypercalcämie sind: Appetitverlust, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Abdominal- und Magenschmerzen, Obstipation, psychische Symptome, Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Muskel- und Knochenschmerzen.

Mögliche Symptome einer chronischen Hypercalcämie sind: Polyurie, Durst/Polydipsie, Fieber mit Durst, Dehydration, Inappetenz, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nephrocalcinose, extraossäre Verkalkungen, calcifizierte Konjunktivitis, Dystrophie, sensorische Störungen, Apathie, Wachstumsstillstand, Harnwegsinfekte, Herzrhythmusstörungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Kalkablagerungen in den Weichteilen

Bei gleichzeitiger Hypercalcämie und Hyperphosphatämie von > 6 mg/100 ml oder 1,9 mmol/l kann es zu Kalkablagerungen in den Weichteilen kommen. Diese sind auf Röntgenaufnahmen sichtbar.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: allergische Reaktionen (Pruritus, Flush, Urticaria) bei empfindlichen Personen

Sehr selten: schwere erythematöse Hauterkrankungen

4.9 Überdosierung

Da Calcitriol ein Vitamin-D-Derivat ist, sind Symptome einer Überdosierung die gleichen wie für Vitamin D. Einnahmen hoher Dosen von Calcium und Phosphat zusammen mit Calcitriol können zu ähnlichen Symptomen führen. Es sollte darauf geachtet werden, dass das Produkt aus der Multiplikation von Serumcalcium mit Serumphosphat ($Ca \times P$) nicht über $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ liegt. Ein hoher Calciumspiegel im Dialysat kann zur Entwicklung einer Hypercalcämie beitragen.

Durch Überdosierung hervorgerufene Hypercalcämien können über Wochen andauern. Aufgrund der kurzen biologischen Halbwertszeit von Calcitriol wurde in pharmakokinetischen Untersuchungen innerhalb von wenigen Tagen, nachdem die Behandlung abgesetzt oder die Dosis reduziert wurde, eine Normalisierung des erhöhten Serumcalciums nachgewiesen, d.h. in viel kürzerer Zeit als bei der Behandlung mit Vitamin-D₃-Präparaten.

a) Symptome der Intoxikation

Akute Intoxikation: Anorexie, Kopfschmerzen, metallischer Geschmack, Übelkeit, Erbrechen, Abdominal und Magenschmerzen, Obstipation, Herzrhythmusstörungen und psychische Symptome.

Chronische Intoxikation: Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), Sensibilitätsstörungen, möglicherweise Fieber, Polyurie, Dehydration, Apathie, Wachstumshemmung und Harnwegsinfekte. In der Folge kommt es zu einer Hypercalcämie mit metastatischer Calcifizierung der Nierenrinde, des Myokards, der Lungen und des Pankreas.

b) Therapie von Intoxikationen

Unterbrechung der Gabe von Calcitriol, streng calciumarme Diät, ständige Kontrolle des Serumcalciumspiegels bis zum Erreichen von Normalwerten.

Sollten erhöhte Serum-Calciumspiegel persistieren, können Phosphate oder Corticoide verabreicht sowie Maßnahmen zur Erreichung einer angemessenen forcierten Diurese eingeleitet werden.

Bei schwerer Nierenschädigung ggf. Hämodialyse gegen ein calciumreduziertes Dialysat.

Nur bei akuter Aufnahme sehr hoher Dosen sind Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Resorption wie sofortige Magenspülung oder Induktion von Erbrechen sowie die Gabe von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Calcitriol-Ausscheidung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga

ATC-Code: A11CC04

Calcitriol ist einer der wichtigsten Metaboliten von Vitamin D₃. Dieser Metabolit wird normalerweise in der Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxy-cholecalciferol (25-HCC), gebildet. Calcitriol fördert die intestinale Calciumresorption und reguliert die Knochenmineralisation. Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, speziell unter chronischer Dialyse, nimmt die Bildung von endogenem Calcitriol immer mehr ab und kann auch völlig zum Stillstand kommen. Dieser Mangel spielt bei der Einstellung einer renalen Osteodystrophie eine wesentliche Rolle.

Die orale Verabreichung von Calcitriol führt bei Patienten mit renaler Osteodystrophie zur Normalisierung der Hypocalcämie, Linderung der Knochen- und Muskelschmerzen und trägt zur Normalisierung oder Verminderung der erhöhten alkalischen Serumphosphatase und der erhöhten Parathormonkonzentrationen im Serum bei.

Bei Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus, idiopathischem Hypoparathyreoidismus und Pseudoparathyreoidismus werden die Hypocalcämie sowie deren klinische Anzeichen durch die Behandlung mit Calcitriol gebessert. Bei hypophosphatämischer Rachitis (so genannte Vitamin-D-resistente Rachitis) hebt Calcitriol die renaltubuläre Phosphatschwelle und führt bei phosphatbehandelten Kindern zur Verbesserung der Knochenhistologie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Calcitriol wird rasch aus dem Darm absorbiert. Spitzenkonzentrationen im Serum stellten sich nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 0,25 bis 1,0 µg Calcitriol innerhalb von 3 bis 6 Stunden ein.

Nach Mehrfachverabreichung erreichten die Calcitriolspiegel im Serum innerhalb von 7 Tagen das Fließgleichgewicht, wobei ein Zusammenhang zur verabreichten Calcitrioldosis bestand.

Distribution

2 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 0,5 µg Calcitriol waren die durchschnittlichen Serumkonzentrationen von Calcitriol von einem Ausgangswert von $40,0 \pm 4,4$ pg/ml auf $60,0 \pm 4,4$ pg/ml angestiegen, um nach 4 Stunden auf $53,0 \pm 6,9$, nach 8 Stunden auf $50 \pm 7,0$, nach 12 Stunden auf $44 \pm 4,6$ und nach 24 Stunden auf $41,5 \pm 5,1$ pg/ml zurückzugehen.

Calcitriol und andere Vitamin-D-Metaboliten sind bei ihrem Transport im Blut an spezifische Plasmaproteine gebunden.

Es ist davon auszugehen, dass exogen zugeführtes Calcitriol aus dem mütterlichen Blut in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch gelangt.

Metabolismus

Es sind verschiedene Metaboliten von Calcitriol mit unterschiedlichen Vitamin-D-Aktivitäten identifiziert worden: 1α , 25-Dihydroxy-24-oxo-cholecalciferol, 1α , 23, 25-Trihydroxy-24-oxo-cholecalciferol, 1α , 24R, 25-Trihydroxycholecalciferol, 1α , 25R-Dihydroxycholecalciferol-26, 23S-lacton, 1α , 25S, 26-Trihydroxycholecalciferol, 1α , 25-Dihydroxy-23-oxo-cholecalciferol, 1α , 25R, 26-Trihydroxy-23-oxo-cholecalciferol und 1α -Hydroxy-23-carboxy-24, 25, 26, 27-tetranorcholecalciferol.

Elimination

Als Halbwertszeit für die Elimination von Calcitriol aus dem Serum wurde ein Bereich von 3 bis 6 Stunden ermittelt. Die Dauer der pharmakologischen Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol beträgt indessen etwa 3 bis 5 Tage.

Calcitriol wird in der Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Calcitriol an gesunde Personen treten innerhalb von 24 Stunden ca. 27 % der Radioaktivität in den Fäzes und rund 7 % im Urin auf. Nach oraler Gabe von 1 µg radioaktivem Calcitriol an gesunde Personen erscheinen innerhalb von 24 Stunden rund 10 % der Gesamtradioaktivität im Urin. Die kumulative Ausscheidung der Radioaktivität am sechsten Tag nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Calcitriol lag bei durchschnittlich 16 % über den Urin und bei 49 % über die Fäzes.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Patienten, die an nephrotischem Syndrom leiden oder sich einer Hämodialyse unterziehen, waren die Calcitriolspiegel im Serum verringert, und es dauerte bei ihnen länger, bis die Maximalkonzentration erreicht wurde.

Die Halbwertszeit verlängert sich auf 16 bis 22 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es ergeben sich keine weiteren speziellen toxikologischen Gefahren für den Menschen außer denen, die schon unter: „Anwendungen in Schwangerschaft und Stillzeit“ und „Überdosierung“ aufgeführt sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, mittelkettige Triglyceride, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Mannitol-Sorbitol-Sorbitane-höhere Polyole-Gemische (0-6 % / 25-40 % / 20-30 % / 12,5-19 %), Eisen(III)-oxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Die Blisterstreifen im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Weichkapseln werden in Blisterstreifen aus PVC mit PVDC-Beschichtung, weiß opak gegen Aluminium-Deckfolie kaschiert mit Pergaminpapier (kindersicher) konfektioniert.

Packungsgröße: OP mit 20 Weichkapseln
OP mit 50 Weichkapseln
OP mit 100 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

KyraMed Biomol Naturprodukte GmbH
Waldstr. 67b
D-35440 Linden
Tel.: 0 64 03 - 94 00 28
Fax: 0 64 03 - 77 59 519
E-Mail: mail@kyramed.com

8. Zulassungsnummer(n)

Zul.-Nr.: 50672.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

13.08.2002

10. Stand der Information

März 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig