

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten
500 mg/440 I.E.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält 1.250 mg Calciumcarbonat (entsprechend 500 mg Calcium) und 4,4 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat (Pulverform) (entsprechend 11 Mikrogramm Colecalciferol = 440 I.E. Vitamin D₃).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kautablette enthält 1,00 mg Aspartam (E 951) und 0,96 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

Runde, weiße bis cremefarbene, biplane Tablette (Durchmesser 16 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Behandlung von Calcium- und Vitamin-D-Mangelzuständen bei älteren Menschen.

Calcium- und Vitamin-D-Supplement als Zusatz zu einer spezifischen Osteoporosebehandlung von Patienten, bei denen das Risiko für einen Calcium- und Vitamin-D-Mangel besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, einschließlich älterer Menschen
Zweimal täglich 1 Kautablette (entsprechend 1.000 mg Calcium und 880 I.E. Vitamin D₃)

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten darf von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Oral. Die Tabletten können zerkaut oder gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²)
- Erkrankungen und/oder Bedingungen, die Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie zur Folge haben
- Nierensteine (Nephrolithiasis)
- Nephrokalzinose
- Hypervitaminose D

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während einer Langzeitanwendung ist der Calciumspiegel im Serum zu kontrollieren. Die Nierenfunktion ist durch Messungen des Serum-Kreatinins zu überwachen. Die Überwachung ist bei älteren Patienten, die gleichzeitig mit Herzglykosiden oder Diuretika behandelt werden, besonders wichtig (siehe Abschnitt 4.5). Dies gilt auch für Patienten mit einer ausgeprägten Neigung zur Steinbildung. Bei Auftreten einer Hyperkalzämie oder Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung ist die Dosis zu verringern bzw. die Behandlung zu beenden.

Calciumcarbonat Tabletten mit Colecalciferol sind bei Patienten mit Hyperkalzämie oder Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion vorsichtig und unter Überwachung der Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphatspiegel anzuwenden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Vitamin D-Quellen und/oder Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln (wie z.B. Milch), die Calcium enthalten, besteht ein Risiko hinsichtlich Hyperkalzämie und Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) mit nachfolgender Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten sollte der Calciumspiegel im Serum kontrolliert und die Nierenfunktion überwacht werden.

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten darf Patienten mit Sarkoidose wegen der Gefahr einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D in seine aktive Form nur mit Vorsicht verordnet werden. Der Calciumspiegel in Serum und Urin ist bei diesen Patienten zu überwachen.

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten darf von Patienten mit Immobilisations-osteoporose nur mit Vorsicht eingenommen werden, da bei diesen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie besteht.

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten enthält Aspartam (E 951) als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten **Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten** nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika vom Thiazid-Typ besteht ein erhöhtes Hyperkalzämie-Risiko, da diese die Ausscheidung von Calcium im Urin verringern. In diesem Fall ist der Serum-Calciumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Die Resorption von Tetrazyklinpräparaten kann durch die gleichzeitige Einnahme von Calciumcarbonat beeinflusst werden. Aus diesem Grund sollten tetrazyklinhaltige Arzneimittel mindestens 2 Stunden vor bzw.

4–6 Stunden nach der Einnahme von Calciumcarbonat gegeben werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden kann sich deren Toxizität durch eine Hyperkalzämie erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Serum-Calciumspiegel überwacht werden.

Systemische Kortikosteroide verringern die Calciumresorption.

Orlistat, eine Kombinationsbehandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl können die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

Rifampicin, Phenytoin oder Barbiturate können die Wirkung von Vitamin D₃ vermindern, da sie dessen Stoffwechselrate erhöhen.

Oxalsäure (enthalten in Spinat und Rhabarber) sowie Phytinsäure (enthalten in Vollkornprodukten) können durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption herabsetzen. Patienten sollten innerhalb von zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt an Oxal- oder Phytinsäure keine calciumhaltigen Arzneimittel einnehmen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten oder Natriumfluorid sollten diese Präparate mindestens 3 Stunden vor der Einnahme von **Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten** eingenommen werden, da sonst deren gastrointestinale Resorption verringert sein kann.

Die Wirksamkeit von Levothyroxin kann bei gleichzeitiger Einnahme von Calcium vermindert werden, infolge einer reduzierten Levothyroxin-Resorption. Daher ist die Einnahme beider Präparate durch ein Zeitintervall von mindestens 4 Stunden zu trennen.

Die Resorption von Chinolon-Antibiotika kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Calcium vermindert werden. Deshalb sollten Chinolon-Antibiotika 2 Stunden vor bzw. 6 Stunden nach Calcium eingenommen werden.

Calciumsalze können die Aufnahme von Eisen, Zink und Strontiumranelat reduzieren. Patienten sollten Präparate mit Eisen-, Zink- oder Strontiumranelat 2 Stunden vor bzw. 2 Stunden nach **Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten** einnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten kann während der Schwangerschaft im Fall eines Calcium- oder Vitamin-D-Mangels eingenommen werden. Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Einnahme 2.500 mg Calcium und 4.000 I.E. Vitamin D nicht überschreiten.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Vitamin D gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hyperkalzämie mit schädlichen Effekten auf den sich entwickelnden Fötus in Verbindung gebracht wurde.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Vitamin D in therapeutischen Dosen teratogen beim Menschen wirkt.

Stillzeit

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten kann während der Stillzeit eingenommen werden. Calcium und Vitamin D₃ gehen in die Muttermilch über. Dies ist zu berücksichtigen, wenn das Kind zusätzliche Gaben von Vitamin D erhält.

Fertilität

Keine Daten verfügbar.

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

Calcium D₃-ratiopharm® Kautabletten hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt, aufgeschlüsselt nach Systemorganklassen und Häufigkeiten. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Kehlkopfödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkalzämie, Hyperkalzurie.

Sehr selten: Milch-Alkali-Syndrom (häufiger Harndrang, andauernde Kopfschmerzen, andauernde Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Hyperkalzämie, Alkalose und Nierenfunktionsstörung). Beobachtet üblicherweise nur bei einer Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhö.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz: Potentielles Risiko für Hyperphosphatämie, Nephrolithiasis und Nephrocalcinose (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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

Symptome

Eine Überdosierung kann zu Hyperkalzämie und zu Hypervitaminose D führen. Als Symptome einer Hyperkalzämie können Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, mentale Störungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine und, in schweren Fällen, Herzrhythmusstörungen auftreten. Eine extreme Hyperkalzämie kann zum Koma und zum Tode führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden sowie einer Verkalkung der Weichteile führen.

Das Milch-Alkali-Syndrom kann bei Patienten entstehen, die hohe Mengen Calcium zusammen mit resorbierbaren alkalischen Substanzen einnehmen.

Behandlung der Hyperkalzämie:

Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Calcium und Vitamin D ist zu beenden, ebenso eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika und Herzglykosiden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydrierung und, entsprechend des Schweregrades, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Kortikosteroiden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollte ein EKG geschrieben und der zentrale Venendruck (ZVD) überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mineralstoffe. Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln, ATC-Code: A12AX01

Vitamin D₃ erhöht die intestinale Resorption von Calcium.

Die Gabe von Calcium und Vitamin D₃ wirkt der Sekretion von Parathormon (PTH) entgegen, die durch Calciummangel gefördert wird und eine vermehrte Knochenresorption verursacht.

Eine klinische Studie an stationären Patienten mit Vitamin-D-Mangel hat ergeben, dass sich durch die tägliche Einnahme von 1.000 mg Calcium und 800 I.E. Vitamin D über die Dauer von sechs Monaten der Wert des 25-Hydroxy-Metaboliten von Vitamin D₃ normalisierte und der sekundäre Hyperparathyreoidismus und die alkalischen Phosphatasen zurückgingen.

Eine über 18 Monate durchgeführte doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 3.270 stationären Probandinnen im Alter von

84 ± 6 Jahren zeigte, wenn diese zusätzlich Vitamin D (800 I.E./Tag) und Calciumphosphat (entsprechend 1.200 mg Calcium/Tag) erhielten, eine signifikante Abnahme der PTH-Sekretion. Eine nach 18 Monaten vorgenommene „Intent-to-treat“-Auswertung ergab 80 Hüftfrakturen in der Calcium-Vitamin-D-Gruppe gegenüber 110 Hüftfrakturen in der Placebo-Gruppe ($p = 0,004$). In einer Folgestudie über 36 Monate erlitten 137 Frauen in der Calcium-Vitamin-D-Gruppe ($n = 1.176$) mindestens eine Hüftfraktur, gegenüber 178 Frauen in der Placebo-Gruppe ($n = 1.127$; $p \leq 0,02$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Calcium

Resorption: Der Anteil des im Gastrointestinaltrakt resorbierten Calciums macht ca. 30 % der eingenommenen Dosis aus.

Verteilung und Biotransformation: 99 % des im Körper vorhandenen Calciums befinden sich in den Knochen und Zähnen. Das restliche 1 % befindet sich in intra- und extrazellulären Körperflüssigkeiten. Etwa 50 % des im Blut befindlichen Gesamtcalciums liegen in einer physiologisch aktiven ionisierten Form vor, wovon etwa 10 % komplex an Citrat, Phosphat oder weitere Anionen gebunden sind. Die verbleibenden 40 % sind an Proteine gebunden, hauptsächlich Albumin.

Elimination: Calcium wird über die Fäzes, im Urin und Schweiß ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Nieren hängt von der glomerulären Filtration sowie der tubulären Calcium-Rückresorption ab.

Colecalciferol

Resorption: Vitamin D₃ wird im Dünndarm leicht resorbiert.

Verteilung und Biotransformation: Im Blutkreislauf sind Colecalciferol und seine Metaboliten an ein spezifisches Globulin gebunden. Colecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung in 25-Hydroxycalciferol umgewandelt. In den Nieren erfolgt eine weitere Umwandlung in die aktive Form 1,25-Dihydroxycalciferol. Dieser Metabolit bewirkt die erhöhte Calcium-Resorption. Nicht metabolisiertes Vitamin D₃ wird im Fett- bzw. Muskelgewebe gespeichert.

Elimination: Vitamin D₃ wird über die Fäzes und im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In weit über dem humantherapeutischen Bereich liegenden Dosierungen wurden in tierexperimentellen Studien teratogene Wirkungen beobachtet. Außer den bereits an anderen Stellen in der Fachinformation gemachten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stärke, modifiziert (Mais),
 Sucrose,
 Natriumascorbat,
 Mittelkettige Triglyceride,
 All-rac- α -Tocopherol,
 Hochdisperses Siliciumdioxid,
 Magnesiumstearat,
 Maisstärke,
 Mannitol (E 421),

Aspartam (E 951),
Orangenaroma (enthält Maltodextrin, Arabi-
sches Gummi)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Tablettenbehältnis:

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öff-
nen des Tablettenbehältnisses: 3 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Tablettenbehältnis:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonde-
ren Lagerungsbedingungen erforderlich.

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung:

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tablettenbehältnis (weißes HDPE-Behältnis
mit weißem Schraubdeckel aus Polypropy-
len als Originalitätsverschluss und Öffnung
zum Einlegen des Trockenmittels)
Packungen mit 100 Kautabletten.

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung (weiß,
lichtundurchlässig)

Packungen mit 30 Kautabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82422.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt