

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Decostriol® inject 1 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Decostriol® inject 2 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Decostriol inject 1 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1 ml Injektionslösung enthält 1 µg (Mikrogramm) Calcitriol.

Decostriol inject 2 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1 ml Injektionslösung enthält 2 µg (Mikrogramm) Calcitriol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Renale Osteodystrophie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dialyse (z. B. künstliche Niere).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Decostriol inject 2 Mikrogramm/ml ist nur für Patienten geeignet, deren Erhaltungsdosis 2 Mikrogramm Calcitriol oder mehr pro Einzeldosis beträgt.

Die optimale Dosierung von Decostriol inject muss für jeden Patienten sorgfältig ermittelt werden.

Die empfohlene Initialdosis ist 0,5 Mikrogramm Calcitriol entsprechend ½ Ampulle **Decostriol inject 1 Mikrogramm/ml** bzw. ¼ Ampulle **Decostriol inject 2 Mikrogramm/ml** 3-mal wöchentlich nach jeder Dialyse.

Die meisten Hämodialysepatienten sprechen auf eine Dosis von 0,5 Mikrogramm bis 3,0 Mikrogramm Calcitriol 3-mal wöchentlich nach jeder Dialyse an.

Während der Einstellungsphase soll die Konzentration des Serumcalcium- und Serumphosphatspiegels mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden.

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

Wenn keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und der biochemischen Untersuchungsergebnisse beobachtet wird, kann die Einzeldosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen jeweils um 0,25 – 0,5 Mikrogramm Calcitriol pro Woche erhöht werden, verteilt auf drei Einzelgaben.

Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9 bis 11 mg/100 ml, entsprechend 2,25 bis 2,75 mmol/l) liegt oder das Produkt der Konzentrationen von Serumcalcium und -phosphat ($\text{Ca} \times \text{P}$) den Wert 5,3 (bei Angabe in mmol/l; bei Angabe in mg/100 ml: 70) übersteigt, ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung ganz zu unterbrechen, bis eine Normokalzämie erreicht wird. Neuere Veröffentlichungen aus den USA geben hierfür niedrigere Werte an (4,4 mmol/l; bei Angabe in mg/100 ml: 54). Danach sollte Decostriol inject in einer niedrigeren Dosis wieder verabreicht werden.

Eventuell ist eine Reduktion der Calcitriol-Dosis entsprechend der PTH-Spiegel, welche als Reaktion auf die Therapie absinken können, erforderlich (siehe folgendes Schema):

PTH-Spiegel	Dosierung Decostriol inject
gleichbleibend oder steigend	Dosis erhöhen
um <30 % sinkend	Dosis erhöhen
um >30 % bis <60 % sinkend	Dosis beibehalten
um >60 % sinkend	Dosis reduzieren
1,5 bis 3 × höher als normal	Dosis beibehalten

Voraussetzung für die optimale Wirkung von Calcitriol ist eine ausreichende, aber nicht übermäßige Calciumaufnahme (bei Erwachsenen ca. 800 bis 1000 mg täglich einschließlich der Calciumaufnahme mit der Nahrung).

Die tägliche Calciumaufnahme mit der Nahrung und mit Arzneimitteln sollte geschätzt und gegebenenfalls dem Bedarf angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Wie beim Erwachsenen wird die optimale Dosierung in Abhängigkeit von PTH-, Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel festgelegt.

Da zur Zeit noch keine ausreichenden Erfahrungen bei Kindern unter 9 Jahren oder unter Dialyse vorliegen, müssen die möglichen Vorteile gegen das eventuelle Risiko individuell abgewogen werden.

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosierung für ältere Patienten erforderlich. Die Empfehlungen hinsichtlich der Kontrolle der PTH-, Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel sind zu beachten.

Art der Anwendung

Die Injektionslösungen mit Decostriol inject sind vor der Gabe auf Klarheit zu prüfen. Lösungen mit Trübungen oder Ausfällungen sind nicht anzuwenden. Es dürfen nur klare, farblose bis gelbe Lösungen verwendet werden.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Decostriol inject kann als Bolus intravenös durch den Katheter am Ende der Hämodialyse verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung von Decostriol inject richtet sich nach dem Status der Erkrankung und den Laborwerten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen andere Stoffe aus derselben Substanzgruppe oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Alle Erkrankungen, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen oder Anzeichen einer Vitamin-D-Intoxikation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Decostriol inject den wirksamsten Vitamin-D-Metaboliten enthält, dürfen Vitamin D und seine Abkömmlinge (z. B. Dihydrodrotachysterol) nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Die unkontrollierte Einnahme von Calciumpräparaten kann zu Hyperkalzämie führen. Infolge der verbesserten Calciumresorption im Gastrointestinaltrakt kann bei einigen Patienten unter Decostriol inject die Calciumzufuhr reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Eine Überdosierung jeder Form von Vitamin D hat gefährliche Nebenwirkungen zur Folge (siehe auch Abschnitt 4.9). Chronische Hyperkalzämie kann zu generalisierter vaskulärer Kalzifikation, Nephrokalzinosis und Kalzifikation anderer Weichteilgewebe führen.

Eine Röntgenuntersuchung kann zur Diagnose von Kalkablagerungen in Weichteilen hilfreich sein.

Die Serumphosphatspiegel der Dialysepatienten sollen mit aluminiumfreien Phosphatbindern eingestellt werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Hohe Dosen von Decostriol inject (Calcitriol) können zu Hyperkalzämie und in einigen Fällen zu Hyperkalzurie führen. Deshalb ist zu Behandlungsbeginn die Dosis sorgfältig einzustellen. Mindestens zweimal wöchentlich sollen Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel bestimmt werden.

Decostriol inject sollte Patienten unter Digitalis mit Vorsicht gegeben werden, da eine Hyperkalzämie bei diesen Patienten Herzrhythmusstörungen fördern könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Information des Patienten

Der Patient muss über die Bedeutung eventueller diätetischer Anweisungen oder der Calciumsupplementierung informiert werden.

Der Patient sollte ebenfalls informiert werden, dass er keine anderen, auch nicht verschreibungsfreie Arzneimittel, insbesondere magnesiumhaltige Antazida, ohne Zustimmung des behandelnden Arztes einnimmt (siehe auch Abschnitt 4.5).

Decostriol® inject

Der Patient sollte auch genau über die Symptome einer Hyperkalzämie unterrichtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Laboruntersuchungen

Serumcalcium, -phosphat, -magnesium und alkalische Phosphatase sowie Calcium- und Phosphatausscheidung im 24-Stunden-Urin sollten periodisch bestimmt werden.

Unter PTH-Spiegeln, die auf abnormale Werte absinken, kann sich eine Knochenschwäche entwickeln. Falls nicht eine Biopsie aus anderen (z. B. diagnostischen) Gründen gemacht wird, können die PTH-Spiegel als Indikator für einen Knochenumbau dienen. Fallen bei Patienten, die mit Decostriol inject behandelt werden, die PTH-Spiegel unter die empfohlene Zielgröße (1,5 bis 3-mal mehr als der Normalwert), sollte die Calcitriol-Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Ein Absetzen der Therapie kann zu einem „Rebound-Effekt“ führen, weshalb sich eine adäquate Dosisreduktion bis zur Erhaltungsdosis empfiehlt.

Decostriol inject 1 Mikrogramm/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

Decostriol inject 2 Mikrogramm/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Decostriol inject wird wie folgt beeinflusst:

Verstärkung der Wirkung

Vitamin D und Abkömmlinge

Eine Wirkungsverstärkung von Calcitriol wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Vitamin D und seinen Abkömmlingen (z. B. Dihydroxycholesterol) erwartet. Daher darf Decostriol inject nicht gleichzeitig mit Vitamin D oder seinen Abkömmlingen verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Abschwächung der Wirkung

Corticosteroide

Die Wirkung von Decostriol inject kann durch die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden vermindert werden.

Es besteht ein funktioneller Antagonismus zwischen der Förderung der Calciumaufnahme durch Calcitriol und ihrer Hemmung durch Corticoide.

Antikonvulsiva, Barbiturate

Werden gleichzeitig Enzyminduktoren wie Barbiturate oder Antikonvulsiva verabreicht, können höhere Dosen von Calcitriol erforderlich sein.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen

Phosphatbinder

Da Decostriol inject auch den Phosphattransport in Darm, Nieren und Knochen beeinflusst, müssen sich die Gaben von Phosphatbindern nach der Serumphosphatkonzentration richten (Normalwerte: 2 bis 5 mg/100 ml bzw. 0,65 bis 1,62 mmol/l) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Magnesium

Magnesium-enhaltende Medikamente (z. B. magensäurebindende Präparate) dürfen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion während der Therapie mit Decostriol inject nicht verabreicht werden, da es sonst zu einem erhöhten Magnesiumgehalt des Blutes kommen kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

Digitalis-Präparate

Bei gleichzeitiger Gabe von Digitalis-Präparaten ist Calcitriol vorsichtig zu dosieren, da bei diesen Patienten unter einer Hyperkalzämie Herzrhythmusstörungen auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Calcium

Die Anweisungen zur Diät, insbesondere zur Calciumaufnahme, müssen streng beachtet werden. Besonders muss eine unkontrollierte Zufuhr zusätzlicher calciumhaltiger Produkte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Ergebnisse kontrollierter Studien zur Anwendung von Decostriol inject in der Schwangerschaft vor. Im Tierexperiment sind hohe Dosen Vitamin D teratogen.

Decostriol inject darf in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden, da Überdosierungen von Vitamin D zu einer lang anhaltenden Hyperkalzämie der Mutter und zu körperlicher und geistiger Retardierung, Hypoparathyreoidismus, supravulvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann. Vitamin D ist plazentagängig.

Stillzeit

Vitamin D und seine Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden und zeigen Auswirkungen auf gestillte Säuglinge behandelter Frauen. Aus diesem Grunde sollte während der Behandlung mit Decostriol inject nicht gestillt werden. Wenn gestillt wird, sollte die Serumcalcium-Konzentration des Säuglings wegen des Risikos einer Hyperkalzämie nach 1 und 3 Monaten überprüft werden.

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

Eine Beeinträchtigung des Fahrvermögens und der Bedienung von Maschinen ist bisher nicht bekannt geworden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen entsprechen denen bei einer Vitamin-D-Überdosierung beobachteten Nebenwirkungen, d. h. einem Hyperkalzämie-Syndrom.

Die folgenden Früh- und Spätsymptome werden bei Vitamin-D-Intoxikation verbunden mit einer Hyperkalzämie beobachtet:

Frühsymptome

Schwäche, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Nausea, Erbrechen, Mundtrockenheit, Obstipation, Muskel- und Knochenschmerzen, metallischer Geschmack.

Spätsymptome (treten nach länger dauernder Hyperkalzämie auf)

Polyurie, Polydipsie, Anorexie, Gewichtsverlust, Nykturie, Konjunktivitis, Pankreatitis, Photophobie, Rhinorrhoe, Pruritus, Hyperthermie, Libidostörungen, Erhöhung der Transaminasen und des Harnstoffstickstoffs, Albuminurie, Hypercholesterinämie, ektopische Verkalkungen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und selten Psychosen.

Bei gleichzeitiger Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie von $> 9,6 \text{ mg/100 ml}$ ($2,4 \text{ mmol/l}$) bzw. $5,6 \text{ mg/100 ml}$ ($1,89 \text{ mmol/l}$) kann es zu Kalkablagerungen in den Weichteilen kommen. Diese sind auf Röntgenaufnahmen sichtbar.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie und lokaler Rötung der Injektionsstelle)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): leichter Schmerz bei der Injektion

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Zu hohe Dosen von Decostriol inject (Calcitriol) können zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie und zu Hyperphosphatämie führen. Die gleichzeitige Einnahme von Calcium und Phosphat in hohen Mengen mit Decostriol inject kann zu ähnlichen Reaktionen führen.

Therapiemaßnahmen bei Hyperkalzämie und Überdosierung bei Hämodialysepatienten

Die Behandlung einer Hyperkalzämie (mehr als $0,25 \text{ mmol/l}$ über dem Normalbereich) besteht generell aus dem sofortigen Absetzen der Therapie mit Decostriol inject, Verordnung einer calciumarmen Diät und dem Absetzen einer Calciumsupplementierung. Serumcalciumspiegel sollten bis zur Normalisierung täglich bestimmt werden. Im Allgemeinen wird eine Normokalzämie nach zwei bis sieben Tagen erreicht.

Sind die Serumcalciumspiegel im Normalbereich, kann mit der erneuten Therapie mit Decostriol inject in einer Dosierung, die um $0,5 \text{ Mikrogramm}$ tiefer liegen soll als bei der vorausgegangenen Behandlungsphase, begonnen werden. Das Serumcalcium sollte nach jeder Dosisänderung wieder mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden.

Persistierende oder stark erhöhte Serumspiegel von Calcium können durch Dialyse

gegen ein calciumfreies Dialysat korrigiert werden.

Therapiemaßnahmen bei versehentlicher Überdosierung von Decostriol inject

Zunächst sollen unterstützende Maßnahmen getroffen werden. Die Serumelektrolytspiegel (insbesondere Calcium) und die Calciumausscheidungsrate im Harn sollen periodisch bestimmt werden. Das EKG soll auf Hyperkalzämiezeichen kontrolliert werden – insbesondere dann, wenn der Patient digitalisiert ist. Eine Calciumsupplementierung soll abgesetzt und eine calciumarme Diät verschrieben werden.

Infolge der relativ kurzen pharmakologischen Wirkung von Calcitriol sind weitergehende Maßnahmen meist nicht nötig.

Sollten jedoch die erhöhten Serumcalciumspiegel persistieren, können je nach Zustand des Patienten weitere Maßnahmen erwogen werden: Hämodialyse gegen ein calciumfreies Dialysat sowie der Einsatz von Arzneimitteln wie Biphosphonate, Calcitonin und Corticosteroide.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga,
 ATC-Code: A11C C04

Calcitriol ist der wichtigste aktive Metabolit von Vitamin D₃. Dieser Metabolit wird normalerweise in der Niere aus dem Vitamin-D-Metaboliten 25-Hydroxycholecalciferol 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 eine wesentliche Rolle für das Auftreten einer renalen Osteodystrophie.

Calcitriol ist für die Aufrechterhaltung der physiologischen Calciumkonzentration im Blut erforderlich. Durch seinen direkten Effekt auf die Nebenschilddrüse regelt Calcitriol auch die Parathormonproduktion. Klinische Untersuchungen zeigten, dass erhöhte Parathormonspiegel durch intravenös verabreichtes Calcitriol reduziert werden. Eine Senkung erhöhter Parathormonspiegel führt zur Besserung der renalen Osteodystrophie.

Bei chronischer Nierenfunktionsstörung erfolgt die physiologische Produktion von Calcitriol nicht oder nur ungenügend, sodass eine Substitution mit synthetischem Calcitriol (Decostriol inject) indiziert ist.

Die pharmakologische Aktivität einer verabreichten Calcitriol-Dosis hält ungefähr 3 bis 5 Tage an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Calcitriol wird als Bolusinjektion intravenös verabreicht und ist dadurch im Blut sofort verfügbar.

Verteilung

Beim Transport im Blut liegen Calcitriol und andere Vitamin-D-Metaboliten an spezifische Plasmaproteine gebunden vor.

Es kann angenommen werden, dass exogen zugeführtes Calcitriol aus dem maternalen Blut in das fetale Blut und die Muttermilch übergeht.

Biotransformation

Für Calcitriol sind zwei metabolische Wege bekannt, eine Transformation zu 1,24,25(OH)₃D₃ und zu Calcitriolsäure.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Calcitriol im Serum beträgt 3 bis 6 Stunden. Die pharmakologische Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol hält jedoch 3 bis 5 Tage an. Calcitriol wird über die Gallenblase ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung werden Calcitriol und seine Metaboliten hauptsächlich über die Faeces, zu einem geringen Teil auch mit dem Urin, ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit lassen außer den bereits an anderer Stelle der Fachinformation aufgeführten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke,
 Natriumascorbat,
 Dinatriumhydrogenphosphat,
 Polysorbat 20,
 Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
 Natriumchlorid,
 Natriumedetat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine Inkompatibilitäten mit Decostriol inject bekannt, vorsichtshalber sollte Decostriol inject aber dennoch nicht mit anderen Injektionslösungen vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch:

Zur sofortigen Anwendung, Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus Braunglas

Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Telefon (034954) 247 0
 Telefax (034954) 247 100

8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Decostriol inject 1 Mikrogramm/ml
 Injektionslösung:**
 59174.00.00

**Decostriol inject 2 Mikrogramm/ml
 Injektionslösung:**
 59175.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

07.2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin