



15. August 2012

Wichtige Informationen zum Zusammenhang von Calcitonin und Malignität – neue Einschränkungen der Anwendung und Marktrücknahme des Nasensprays

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zusammenfassung

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat vor kurzem eine Überprüfung der Nutzen und Risiken von Calcitonin abgeschlossen. Die Schlussfolgerung lautete, dass es aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien Hinweise auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei langfristiger Anwendung von Calcitonin im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten gab.

Aufgrund der erhöhten Malignitätsinzidenz wird Folgendes beschlossen:

- Calcitonin sollte nicht länger zur Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose angewendet werden, da die mit Calcitonin verbundenen Risiken den Nutzen bei dieser Indikation überwiegen.

Patienten, die wegen Osteoporose mit Calcitonin behandelt werden, sollten beim nächsten geplanten Termin (bzw. bei der nächsten Routineuntersuchung) auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Der Nutzen von Calcitonin überwiegt weiterhin die Risiken bei der kurzzeitigen Behandlung von:

- Morbus Paget, nur bei Patienten, die auf Behandlungsalternativen nicht ansprechen oder für die solche Behandlungsmöglichkeiten nicht geeignet sind, z.B. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Die Behandlung in dieser Indikation sollte in den meisten Fällen auf maximal 3 Monate begrenzt werden (s. u.: "Weitere Informationen zu Empfehlungen an medizinische Fachkräfte").
- Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, wie z.B. bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur, wobei die Behandlung auf zwei bis vier Wochen begrenzt werden sollte.
- Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen

Der Brief wird in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte verschickt.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken

Die Überprüfung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur umfasste Daten zum Risiko aller Malignitätstypen aus randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit Osteoporose oder Osteoarthritis, die mit Calcitonin-Nasenspray oder einer nicht zugelassenen oralen Calcitonin-Darreichungsform behandelt wurden.

Patienten, die in diesen Studien mit Calcitonin behandelt wurden, wiesen eine höhere Malignitätsinzidenz auf. Die höhere Rate von malignen Tumoren schwankte zwischen 0,7 % in den Studien mit oralem Calcitonin und 2,4 % in den Studien mit Calcitonin-Nasenspray. Unter Berücksichtigung des erhöhten Krebsrisikos bei der Langzeitanwendung kam das CHMP zu dem Schluss, dass die Risiken von Calcitonin den Nutzen der Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduktion von vertebrealen Frakturen überwiegen.

Als Folge dieser Ergebnisse wird Calcitonin-Nasenspray, das nur für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen ist, vom Markt genommen. Calcitonin wird nur noch als Injektions- oder Infusionslösung angeboten.

Weitere Informationen zu Empfehlungen an medizinische Fachkräfte

Aufgrund des erhöhten Malignitätsrisikos sollte die Behandlungsdauer mit Calcitonin auf den kürzest möglichen Zeitraum unter Verwendung der minimalen wirksamen Dosis begrenzt werden.

Vor allem bei der Behandlung des Morbus Paget sollte die Therapiedauer 3 Monate nur unter außergewöhnlichen Umständen überschreiten – zum Beispiel bei Patienten mit drohenden Spontanfrakturen, bei denen die Behandlung auf bis zu 6 Monate verlängert werden kann. Eine erneute (zeitweilige) Behandlung kann unter Berücksichtigung des Nutzens und der Risiken erwogen werden.

Die Fach- und Gebrauchsinformation für Calcitonin werden mit den Angaben zum Malignitätsrisiko und den neuen Einschränkungen aktualisiert, sobald die Europäische Kommission den Bescheid erlassen hat.

Aufforderung zur Meldung

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Calcitonin-haltigen Arzneimitteln melden (siehe unten).

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten gemeldet werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr.: 0228/207-5207 oder elektronisch über das Internet an:

"www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > Formulare"

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten auch an den pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden.

Weitere Informationen

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung Calcitonin-haltiger Arzneimittel benötigen, wenden Sie sich bitte an die unten aufgeführten Zulassungsinhaber.

Mit freundlichen Grüßen

Die Hersteller und Vertreiber von Calcitonin-haltigen Arzneimitteln

CT Arzneimittel GmbH, Graf Arco Strasse 3, 89079 Ulm

HEXAL AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

ROTEXMEDICA GmbH, Bunsenstrasse 4, 22946 Trittau

Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Raiffeisenstraße 11, 83607 Holzkirchen

STADApHarm GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel

Anlage: Auszüge aus der geänderten Fach- und Gebrauchsinformation von Calcitonin-Injektionslösung

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Sicherheitsbedenken werden auch die Fach- und Gebrauchsinformation entsprechend ergänzt/ geändert, sobald die Europäische Kommission den Bescheid erlassen hat. Im Interesse einer gezielten Information finden Sie im Folgenden die relevanten Passagen der geänderten Fachinformation von Calcitonin.

4.1 Anwendungsgebiete

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur
- Für die Behandlung des Morbus Paget nur bei Patienten, die auf Behandlungsalternativen nicht ansprechen oder für die solche Behandlungsmöglichkeiten nicht geeignet sind, zum Beispiel Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
- Behandlung von Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und einer Langzeitanwendung von Calcitonin (siehe Abschnitt 4.4), sollte die Behandlungsdauer in allen Indikationen auf den kürzest möglichen Zeitraum unter Verwendung der minimalen wirksamen Dosis begrenzt werden.

Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur

Die empfohlene Dosis beträgt 100 I.E. pro Tag oder 50 I.E. zweimal täglich subkutan oder intramuskulär. Vor der erneuten Mobilisation kann die Dosis auf 50 I.E. täglich reduziert werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 2 Wochen und sollte aufgrund des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und der Langzeitanwendung von Calcitonin 4 Wochen keinesfalls überschreiten.

Morbus Paget

Die empfohlene Dosierung beträgt 100 I.E. pro Tag subkutan oder intramuskulär. Klinische und biochemische Besserungen wurden jedoch auch mit einem Minimaldosis-Behandlungsschema von 50 I.E. dreimal wöchentlich erzielt. Die Dosierung muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, sobald der Patient angesprochen hat und die Symptome beseitigt sind. Die Dauer der Behandlung sollte aufgrund des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und der Langzeitanwendung von Calcitonin normalerweise 3 Monate nicht überschreiten. In Ausnahmefällen, z. B. bei Patienten mit drohenden Spontanfrakturen, kann die Behandlungsdauer bis auf ein empfohlenes Maximum von 6 Monaten ausgedehnt werden.

Eine periodische Wiederbehandlung kann bei diesen Patienten unter Berücksichtigung eines möglichen Nutzens und des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und der Langzeitanwendung von Calcitonin (siehe Abschnitt 4.4) in Betracht gezogen werden.

Die Wirkung von Calcitonin kann anhand der Messung geeigneter Marker des Knochenumbaus, wie beispielsweise der alkalischen Phosphatase im Serum oder der Hydroxyprolin- bzw. Desoxypyridinolin-Werte im Harn, überwacht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswertungen randomisierter kontrollierter Studien an Patienten mit Osteoarthritis und Osteoporose haben gezeigt, dass Calcitonin mit einem statistisch signifikanten Anstieg des Krebsrisikos im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten verbunden ist. Die Erhöhung des absoluten Krebsrisikos bei Patienten, die mit Calcitonin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, variierte für die Dauertherapie in diesen Studien zwischen 0,7 und 2,4 %. Obwohl sie nur auf einer geringen Anzahl basiert, war auch die Krebsmortalität bei den mit Calcitonin behandelten Patienten in diesen Studien höher. Dies könnte auf ein behandlungsabhängiges erhöhtes Risiko für eine Tumorpromotion hinweisen. Die Patienten in diesen Studien wurden mit oralen oder intranasalen Darreichungsformen behandelt. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass ein erhöhtes Risiko auch für die subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung von Calcitonin besteht. Dies ist besonders bei Langzeitanwendung der Fall, da die systemische Exposition mit Calcitonin für diese Patienten höher sein dürfte als bei anderen Darreichungsformen.

4.8 Nebenwirkungen

Bösartige Tumoren (bei Langzeitanwendung), Häufigkeit: häufig