

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rocaltrol 0,5 Mikrogramm - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält als Wirkstoff 0,5 Mikrogramm **Calcitriol** (= biologisch aktive Form von Vitamin D₃).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 4,36 mg Sorbitol pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kapsel.

Die Kapseln sind braun-orange bis rot-orange und opak.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- sekundärer Hyperparathyreoidismus und daraus resultierend renale Osteodystrophie bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Niereninsuffizienz;
- postoperativer Hypoparathyreoidismus;
- idiopathischer Hypoparathyreoidismus;
- Pseudohypoparathyreoidismus;
- Vitamin-D-abhängige Rachitis;
- Vitamin-D-resistente Rachitis mit Hypophosphatämie;
- Osteoporose bei Patienten mit chronischer Störung der Nierenfunktion bei Versagen bzw. Kontraindikation anderer Therapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die optimale tägliche Dosis von Calcitriol muss für jeden Patienten in Abhängigkeit vom Serumkalziumspiegel sorgfältig ermittelt werden.

Zur Einstellung sollte die Therapie mit der kleinstmöglichen Dosis (1 Kapsel Rocaltrol 0,25 µg) begonnen werden und unter genauer Kontrolle des Serumkalziums erhöht werden.

Rocaltrol 0,5 µg - Kapseln sind nur für Patienten geeignet, deren Erhaltungsdosis 0,5 µg oder mehr pro Tag beträgt.

Während der Stabilisierungsphase der Behandlung mit Calcitriol sollten die Serumkalziumspiegel mindestens zweimal wöchentlich kontrolliert werden. Wenn die optimale Dosis gefunden ist, soll das Serumkalzium monatlich kontrolliert werden (weitere Hinweise für die einzelnen Indikationen siehe unten).

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

Sobald das Serumkalzium $1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($250 \text{ } \mu\text{mol}/\text{l}$) über dem Normbereich ($9 - 11 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, entsprechend $2.250 - 2.750 \text{ } \mu\text{mol}/\text{l}$) liegt oder das Serumkreatinin auf $> 120 \text{ } \mu\text{mol}/\text{l}$ ansteigt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis eine Normokalzämie erreicht wird. Das Absetzen zusätzlich verabreichten Kalziums kann für eine rasche Normalisierung der Serumkalziumkonzentrationen ebenfalls nützlich sein.

Solange eine Hyperkalzämie vorliegt, müssen der Kalzium- und der Phosphatspiegel im Serum täglich kontrolliert werden. Haben sich die Werte normalisiert, kann die Behandlung fortgesetzt werden, und zwar mit einer täglichen Dosis, die um $0,25 \text{ } \mu\text{g}$ niedriger liegt als die vorher verabreichte. Eine Schätzung der täglichen Kalziumaufnahme durch die Nahrung sollte durchgeführt und gegebenenfalls die Aufnahme angepasst werden.

Eine Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit von Calcitriol am Beginn der Therapie ist eine ausreichende, jedoch nicht zu hohe Kalziumaufnahme. Eine zusätzliche Kalziumzufuhr kann erforderlich sein und soll gemäß lokalen Richtlinien verabreicht werden.

Wegen der verbesserten Kalziumabsorption aus dem Darm kann bei manchen Patienten unter Calcitriol die Kalziumzufuhr reduziert werden. Patienten, die zu Hyperkalzämie neigen, benötigen unter Umständen nur eine geringe oder gar keine zusätzliche Kalziumgabe.

- **Renale Osteodystrophie**

- Dialysepatienten

- Die tägliche Dosis beträgt anfangs $0,25 \text{ } \mu\text{g}$. Für Patienten mit Normokalzämie oder nur geringer Hypokalzämie genügt eine Dosis von $0,25 \text{ } \mu\text{g}$ jeden zweiten Tag. Wenn innerhalb von 2 - 4 Wochen keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und der biochemischen Parameter beobachtet wird, kann die Dosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen jeweils um $0,25 \text{ } \mu\text{g}$ pro Tag erhöht werden. Diese erhöhte Tagesdosis ist auf 2 - 3 Einzeldosen zu verteilen.

- Während dieser Zeit soll das Serumkalzium mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden. Die meisten Patienten sprechen auf eine Dosis von $0,5 \text{ } \mu\text{g} - 1,0 \text{ } \mu\text{g}$ täglich an.

- Dosen von $5 \text{ } \mu\text{g}$ Calcitriol pro Tag und mehr dürfen nur mit äußerster Vorsicht (klinische Beobachtung und zweimal wöchentlich Serumkalzium- und -phosphatbestimmungen) verabreicht werden.

- Weitere Hinweise über eventuell erforderliche Begleitmaßnahmen siehe Abschnitt 4.4.

Die intermittierende Behandlung (orale Stoßtherapie) mit Calcitriol bei einer Initialdosis von $0,1 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$, aufgeteilt auf 2 oder 3 gleich große abendliche Einzeldosen, hat sich bei Patienten, die gegenüber einer kontinuierlichen Therapie refraktär sind, als erfolgreich erwiesen. Eine kumulierte Gesamtdosis von $12 \text{ } \mu\text{g}/\text{Woche}$ sollte nicht überschritten werden.

- Prädialyse-Patienten

- Zur Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und daraus resultierender Osteodystrophie bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene tägliche Dosis anfangs $0,25 \text{ } \mu\text{g}$, welche im Bedarfsfall auf $0,5 \text{ } \mu\text{g}$ gesteigert werden kann.

- **Hypoparathyreoidismus und Rachitis**

- Die empfohlene Initialdosis beträgt $0,25 \text{ } \mu\text{g}/\text{Tag}$ und wird morgens verabreicht. Wird keine zufriedenstellende Reaktion bei den biochemischen und klinischen Parametern der Krankheit beobachtet, kann die Dosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen erhöht werden. Während dieser Periode soll der Kalziumspiegel im Serum mindestens zweimal pro Woche bestimmt werden.

- Bei Auftreten einer Hyperkalzämie sollte die Behandlung mit Calcitriol umgehend beendet werden, bis sich wieder eine Normokalzämie eingestellt hat. Die Einhaltung einer kalziumarmen Diät sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus wird gelegentlich Malabsorption beobachtet; in solchen Fällen können höhere Dosen erforderlich werden.

- **Osteoporose bei Patienten mit chronischer Störung der Nierenfunktion**

0,25 µg Calcitriol zweimal täglich.

Serumkalzium- und Serumkreatininspiegel sollen nach 4 Wochen, 3 und 6 Monaten und später in halbjährlichen Intervallen bestimmt werden.

Wenn ein Arzt die Entscheidung trifft, eine Schwangere, die an Hypoparathyreoidismus leidet, mit Calcitriol zu behandeln, sollte beachtet werden, dass in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eine höhere Dosis erforderlich sein kann. Post partum oder während der Stillzeit sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit Leberinsuffizienz können keine speziellen Dosierungsanweisungen gegeben werden, da für die Behandlung dieser Patientengruppe keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Ältere Patienten (> 65a)

Spezielle Dosisanpassungen sind nicht erforderlich. Die allgemeinen Empfehlungen zur Kontrolle des Serumkalziums und -kreatinins müssen beachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rocaltrol - Kapseln bei Kindern wurde nicht ausreichend untersucht, um eine Dosierungsvorgabe machen zu können. Wie bei Erwachsenen muss die optimale tägliche Dosis von Calcitriol bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen in Abhängigkeit vom Serumkalziumspiegel sorgfältig ermittelt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln werden unzerkaut, am besten nach dem Essen, mit Flüssigkeit eingenommen.

Erhöhte Tagesdosen werden 2- bis 3-mal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen (d.h. die Gesamttagesmenge wird auf 2 - 3 Teilmengen aufgeteilt).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung mit Calcitriol richtet sich nach dem Status der Erkrankung und den Laborwerten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Stoffe aus derselben Substanzklasse (Vitamin D oder Metabolite) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hyperkalzämie
- D-Hypervitaminose, auch bei Verdacht

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 ($\text{Ca} \times \text{P}$) einen Wert von $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 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 Dehydration). 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 Kalziumeinnahme (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.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Kalziumabsorption fördern und Glukokortikoide diese hemmen. Eine verminderte Wirkung von Calcitriol kann durch die gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden entstehen.

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

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.

Eine verminderte Wirkung von Calcitriol ist bei gleichzeitiger Gabe von Colestyramin möglich. Chelatbildner der Gallensäure einschließlich Colestyramin und der Phosphatbinder Sevelamer können die Resorption fettlöslicher Vitamine im Darm einschränken und daher auch die Resorption von Calcitriol im Darm stören.

4.6 Fertilität, 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).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Calcitriol auf die Fertilität vor.

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

Calcitriol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen zeigen jene, die in klinischen Studien mit Rocaltrol und nach der Markteinführung beobachtet wurden.

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist Hyperkalzämie.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen, Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperkalzämie
Gelegentlich:	verminderter Appetit
Nicht bekannt:	Polydipsie, Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Apathie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Nicht bekannt:	Muskelschwäche, Sensibilitätsstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Abdominalschmerzen, Nausea
Gelegentlich:	Erbrechen
Nicht bekannt:	Obstipation, Oberbauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Rash
Nicht bekannt:	Erytheme, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt:	Wachstumsverzögerung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Harnwegsinfektion
Nicht bekannt:	Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Nicht bekannt:	Kalzinose, Fieber, Durst
Untersuchungen	
Gelegentlich:	erhöhter Blutkreatininspiegel
Nicht bekannt:	Gewichtsabnahme

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 verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Abdominalschmerzen oder Oberbauchschmerzen und Obstipation auftreten.

Chronisch können Muskelschwäche, Gewichtsabnahme, Sensibilitätsstörungen, Durst/Polydipsie, Fieber, Polyurie, Dehydration, Apathie, Wachstumsverzögerung 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 mg/100 ml, entsprechend > 1,9 mmol/l, kann es zu Kalzinose kommen, die im Röntgenbild sichtbar wird.

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

Bei disponierten Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Rash, Erytheme, Pruritus und Urticaria auftreten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 (Ca x P) sollte einen Wert von 70 mg²/dl² 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.

- 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 mmol/l) kann zu renaler Insuffizienz führen, besonders wenn der Blutphosphatspiegel normal oder aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöht ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga, ATC-Code: A11CC04

Calcitriol ist die aktivste, bekannte Form von Vitamin D₃ in der Stimulation des intestinalen Kalziumtransports.

Die biologischen Effekte von Calcitriol werden durch den Vitamin-D-Rezeptor gesteuert, einem nuklearen Hormonrezeptor, der in den meisten Zelltypen exprimiert ist und als ligandaktivierter Transkriptionsfaktor wirkt, der an spezifische DNA-Stellen bindet, um die Exprimierung von Zielgenen zu modifizieren.

Calcitriol wird normalerweise in der Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC), gebildet. Die körpereigene Bildung von Calcitriol liegt normalerweise zwischen 0,5 - 1 µg täglich und ist in Zeiten vermehrten Knochenwachstums (z.B. Wachstum und Schwangerschaft) erhöht. Calcitriol fördert die intestinale Kalziumresorption und reguliert die Knochenmineralisation.

Die Schlüsselrolle von Calcitriol in der Regulation der Kalziumhomöostase, welche auch einen stimulierenden Effekt auf die Osteoblastenaktivität im Skelett beinhaltet, ist die pharmakologische Basis für den therapeutischen Einsatz im Rahmen der Osteoporose.

Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, speziell unter chronischer Hämodialyse, nimmt die Bildung von endogenem Calcitriol immer mehr ab und kann auch völlig zum Stillstand kommen. Dieser Mangel spielt bei der Entstehung einer renalen Osteodystrophie eine wesentliche Rolle.

Die orale Verabreichung von Calcitriol führt bei Patienten mit renaler Osteodystrophie zur Normalisierung der intestinalen Kalziumresorption und trägt bei zur Normalisierung oder

Verminderung der erhöhten alkalischen Serumphosphatase und der Parathormonkonzentration im Serum. Es lindert die Knochen- und Muskelschmerzen und korrigiert die histologischen Veränderungen bei Osteitis fibrosa sowie anderen Mineralisationsstörungen.

Bei Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus, idiopathischem Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus werden die Hypokalzämie sowie deren klinische Anzeichen durch die Behandlung mit Calcitriol gemildert.

Bei Patienten mit Vitamin-D-abhängiger Rachitis ist nur wenig oder gar kein Calcitriol im Serum vorhanden. Da die endogene Bildung von Calcitriol in der Niere nicht ausreicht, ist die Behandlung mit Calcitriol als Substitutionstherapie zu betrachten.

Bei Patienten mit einer Vitamin-D-resistenten Rachitis und einer Hypophosphatämie, bei denen die Plasmacalcitriolspiegel reduziert sind, verringert die Behandlung mit Calcitriol die tubuläre Elimination von Phosphat und normalisiert im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Phosphatbehandlung die Knochenentwicklung.

Die Therapie mit Calcitriol hat sich ferner bei Patienten mit verschiedenen Formen der Rachitis, z.B. im Zusammenhang mit einer Hepatitis bei Neugeborenen, einer Gallengangsatresie, einer Zystinose oder einem Kalzium- und Vitamin-D-Mangel in der Nahrung, als nützlich erwiesen.

Die zwei bekannten Angriffspunkte von Calcitriol im Körper sind Darm und Knochen.

In der menschlichen Darmmukosa scheint ein calcitriolrezeptorbindendes Protein zu existieren; zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass Calcitriol auch direkt auf die Niere und Nebenschilddrüsen wirkt. Calcitriol ist in Bezug auf die Stimulierung des intestinalen Kalziumtransports der aktivste Metabolit von Vitamin D₃. Bei akut urämischen Ratten stimulierte Calcitriol nachweislich die intestinale Kalziumresorption.

Patienten mit Niereninsuffizienz sind nicht in der Lage, Calcitriol aus Vitamin-D-Vorstufen in ausreichenden Mengen zu synthetisieren. Die daraus resultierende Hypokalzämie und der sekundäre Hyperparathyreoidismus sind die Hauptursachen der stoffwechselbedingten Knochenerkrankungen bei Niereninsuffizienz. Aber auch anderen knochentoxischen Substanzen (z.B. Aluminium), die bei einer Urämie akkumulieren, kann dabei eine Rolle zukommen.

Der günstige Effekt von Calcitriol bei renaler Osteodystrophie scheint aus der Korrektur der Hypokalzämie und des sekundären Hyperparathyreoidismus zu resultieren. Es ist ungewiss, ob Calcitriol unabhängig davon noch andere vorteilhafte Wirkungen entfaltet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Calcitriol wird rasch aus dem Darm resorbiert. Eine Spitzenkonzentration wurde innerhalb von 2-6 Stunden nach einer Einzeldosis von 0,25-1,0 µg Rocaltrol erreicht.

Verteilung

Während des Transportes im Blut werden Calcitriol und andere Vitamin-D-Metaboliten an spezifische Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Calcitriol wird in Niere und Leber durch ein spezifisches Cytochrom P450 Isoenzym, CYP24A1, hydroxyliert und oxidiert. Mehrere Metaboliten mit unterschiedlicher Vitamin-D-Aktivität sind identifiziert worden.

Elimination

Die Eliminations- und Absorptionkinetik von Calcitriol bleibt innerhalb eines sehr breiten Dosisbereichs, bis zu 165 µg oraler Einmaldosierung, linear.

Die Eliminationshalbwertszeit von Calcitriol im Blutplasma beträgt 5 - 8 Stunden. Die pharmakologische Wirkung einer Einmaldosierung von Calcitriol hält zumindest 4 Tage an. Calcitriol wird mit der Galle ausgeschieden und kann den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom oder unter Hämodialyse waren die Serumcalcitriolspiegel reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenspiegel verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Nach einmaliger Verabreichung an Tieren lag die mittlere letale Dosis bei 1,35 - 3,9 mg/kg Körpergewicht. In Studien zur Toxizität nach einmaliger Gabe über 6 Monate an Ratten und Hunden traten ab 20 ng/kg Körpergewicht (2-fache humantherapeutische Dosis) geringe Toxizitätszeichen als Ausdruck einer prolongierten Hyperkalzämie auf, die nach Gabe von 80 ng/kg Körpergewicht (8-fache humantherapeutische Dosis) stärker ausgeprägt waren.

Mutagenität/Kanzerogenität

In 2 *In-vitro*-Tests erwies sich Calcitriol als nicht mutagen; weitere Mutagenitätstests wurden nicht durchgeführt. Ebenso liegen keine Untersuchungen zur Kanzerogenität vor.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten haben ergeben, dass orale Dosen von bis zu 300 ng/kg/Tag (30-fache humantherapeutische Dosis) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktion hatten. Bei Kaninchen wurden multiple, fötale Abnormalitäten beobachtet: bei einer toxischen, oralen Dosis am Muttertier von 300 ng/kg/Tag bei zwei Würfen; bei einer toxischen, oralen Dosis am Muttertier von 80 ng/kg/Tag bei einem Wurf; aber nicht bei einer toxischen, oralen Dosis am Muttertier von 20 ng/kg/Tag (2-fache humantherapeutische Dosis).

Obwohl es keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Anzahl der Würfe oder Föten mit Abnormalitäten zwischen behandelten Tieren und der Kontrollgruppe gab, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Ergebnisse aus der Verabreichung von Calcitriol resultieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapsel-Inhalt:

Butylhydroxyanisol

Butylhydroxytoluol

mittelkettige Triglyceride

Kapsel-Hülle:

Gelatine

Glycerin 85%

Karion 83 (bestehend aus Sorbitol, Mannitol, Hydrierungsprodukt hydrolysiertes Stärke)

Titandioxid (E 171)

rotes und gelbes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen bestehend aus PVC-Folie und Deckfolie aus Aluminium beschichtet mit Vinyl-Acryl-Harz.

Packungsgrößen: 30 und 100 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die Freisetzung pharmazeutischer Produkte in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 16.768

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 1980

Datum der Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig