



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calcitriol HEXAL® 0,5 Mikrogramm, Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Calcitriol

1 Weichkapsel enthält:
0,5 Mikrogramm Calcitriol

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sorbitol

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Die optimale tägliche Dosis von Calcitriol HEXAL 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 HEXAL 0,5 Mikrogramm ist nur für Patienten geeignet, deren Erhaltungsdosis 0,5 Mikrogramm oder mehr pro Tag beträgt. Zur Einstellung bei Behandlungsbeginn muss in jedem Fall mit 1 Weichkapsel Calcitriol HEXAL 0,25 Mikrogramm 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 (9-11 mg/100 ml entsprechend 2,25-2,75 mmol/l) liegt oder sobald das Serumkreatinin 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 Serumcalciumkonzentration ebenfalls nützlich sein.

Solange eine Hyperkalzämie 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 Mikrogramm niedriger liegt, als die vorher verabreichte. Die tägliche Calciumaufnahme mit der Nahrung sollte geschätzt und gegebenenfalls 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 HEXAL 0,25 Mikrogramm (entsprechend 0,25 Mikrogramm Calcitriol).

Für Patienten mit normalem Calciumgehalt im Blut oder nur gering vermindertem Calciumgehalt im Blut genügt eine Dosis von 0,25 Mikrogramm Calcitriol jeden 2. Tag. Wenn innerhalb von 2-4 Wochen keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und der biochemischen Untersuchungsergebnisse beobachtet wird, kann die Dosis in 2-4-wöchigen Abständen jeweils um 0,25 Mikrogramm pro Tag erhöht werden. Diese erhöhte Tagesdosis ist auf 2-3 Einzelgaben zu verteilen.

Während dieser Zeit soll die Konzentration des Serumcalciums mindestens 2-mal wöchentlich bestimmt werden. Die meisten Patienten reagieren auf eine Dosis zwischen 0,5 Mikrogramm und 1,0 Mikrogramm Calcitriol pro Tag mit einem deutlichen Anstieg der Serumcalciumkonzentration.

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calcitriol-Kapseln ist bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend untersucht worden, um Dosierungsempfehlungen geben zu können. Es sind nur begrenzte Daten zur An-

wendung von Calcitriol-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen verfügbar.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Alle Erkrankungen, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen (z. B. Überfunktion der Nebenschilddrüse)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen andere Stoffe aus derselben Substanzgruppe oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf eine Hypervitaminose D

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 HEXAL die Calciumzufuhr reduziert werden. Patienten, die zu Hyperkalzämie neigen, benötigen unter Umständen nur niedrige Calciumdosen oder überhaupt keine zusätzlichen Gaben.

Es wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Calcitriol und der Entwicklung einer Hyperkalzämie beobachtet.

Eine abrupte Zunahme der Calciumzufuhr, entweder aufgrund einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten (z. B. erhöhter Konsum von Milchprodukten) oder unkontrollierter Einnahme von Calciumpräparaten kann eine Hyperkalzämie auslösen. Patienten und ihre Familienangehörigen sollten darauf hingewiesen werden, dass eine strikte Befolgung der Calciumdiät notwendig ist (siehe Abschnitt 4.2), und sie sollten in der Erkennung der Symptome einer Hyperkalzämie unterwiesen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (bzw. 0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9-11 mg/100 ml bzw. 2,25-2,75 mmol/l) liegt oder das Serumkreatinin über 120 µmol/l ansteigt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis ein normaler Calciumgehalt im Blut erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Behandlung mit Thiaziden, bei Patienten mit Sarkoidose, Nierensteinanamnese oder bei Immobilisation, z. B. nach einer



Operation, ist besondere Vorsicht geboten, da das Risiko einer Hyperkalzämie und Hyperkalzurie erhöht ist.

Calcitriol erhöht den Serumspiegel von anorganischem Phosphat. Während dies bei Patienten mit Hypophosphatämie erwünscht ist, ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wegen der Gefahr ektopischer Kalzifizierung Vorsicht geboten. In diesen Fällen sollte der Serumphosphat Spiegel durch eine orale Gabe geeigneter Phosphatbinder und eine phosphatarmer Diät im Normbereich gehalten werden (2-5 mg/100 ml bzw. 0,65-1,62 mmol/l). Das Produkt aus Serumcalcium- und -phosphat (Ca x P) soll 70 mg²/dl² nicht überschreiten.

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis und gleichzeitig erniedrigter Phosphatkonzentration im Blut (familiäre hypophosphatämische Rachitis) sollten ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Dabei ist jedoch an eine mögliche Stimulierung der intestinalen Phosphatresorption durch Calcitriol zu denken, weil dadurch der Bedarf an zusätzlichen Phosphatgaben verändert werden kann.

Da Calcitriol der wirksamste verfügbare Vitamin-D-Metabolit ist, dürfen während der Behandlung mit Calcitriol HEXAL keine anderen Vitamin-D-Präparate verschrieben werden. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass die Entwicklung einer Hypervitaminose D vermieden wird. 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 Abschnitt 4.9).

Patienten mit normaler Nierenfunktion, die Calcitriol einnehmen, sollen eine Dehydratation vermeiden. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion kann eine chronische Hyperkalzämie mit einem erhöhten Blutkreatinin einhergehen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Calcitriol HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Calcitriol der wirksamste verfügbare Vitamin-D-Metabolit ist, dürfen während der Behandlung mit Calcitriol HEXAL keine anderen Vitamin-D-Präparate verschrieben werden. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass die Entwicklung einer Hypervitaminose D vermieden wird. 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.

Pharmakologisch wirksame Dosen von Vitamin D und seinen Derivaten dürfen nicht gleichzeitig mit Calcitriol HEXAL verabreicht werden, um möglichen additiven Wirkungen und einer Hyperkalzämie vorzubeugen.

Diätetische Hinweise, insbesondere bezüglich Calciumpräparaten, sind strikt zu beachten. Eine unkontrollierte Einnahme von zusätzlichen calciumhaltigen Präparaten sollte vermieden werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Thiazid-Diuretika erhöht das Risiko einer Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die mit Digitalis-Präparaten behandelt werden, ist Calcitriol HEXAL vorsichtig zu dosieren, da eine Hyperkalzämie bei diesen Patienten Arrhythmien hervorrufen kann.

Es besteht ein funktioneller Antagonismus zwischen Vitamin-D-Analoga, welche die Calciumabsorption fördern, und Glucocorticoiden, die diese hemmen.

Magnesium enthaltende Medikamente (z. B. Antazida) können eine Hypermagnesiämie verursachen und sollten daher während einer Therapie mit Calcitriol HEXAL bei Patienten unter chronischer Hämodialyse nicht eingenommen werden.

Da Calcitriol auch den Phosphattransport in Darm, Nieren und Knochen beeinflusst, muss sich die Dosierung von Phosphatbindern (z. B. Medikamente, die Aluminiumhydroxid oder Aluminiumcarbonat enthalten) nach der Serumphosphatkonzentration richten (Normalwerte: 2-5 mg/100 ml bzw. 0,65-1,62 mmol/l).

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis (familiäre Hypophosphatämie) sollten ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Eine mögliche Förderung der intestinalen Phosphataufnahme durch Calcitriol sollte jedoch in Erwägung gezogen werden, da eine solche die Modifizierung der Phosphatsubstitution erforderlich machen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eine Verabreichung von Enzyminduktoren wie Phenytoin oder Phenobarbital kann zu einer beschleunigten Metabolisierung führen und dadurch zu einer reduzierten Serumkonzentration von Calcitriol. Daher können höhere Dosen von Calcitriol erforderlich sein, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden.

Chelatbildner der Gallensäure einschließlich Colestyramin und Sevelamer können die intestinale Resorption fettlöslicher Vitamine einschränken und daher auch die Aufnahme von Calcitriol aus dem Darm stören.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Supravalvuläre Aortenstenose trat bei Föten auf, wenn trächtige Kaninchen subletale Dosen von Vitamin D erhielten. Es gibt keine Hinweise, die auf einen teratogenen Effekt von Vitamin D beim Menschen selbst bei sehr hohen Dosen schließen lassen. Während der Schwangerschaft sollte Calcitriol nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

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

Überdosierungen von Calcitriol in der Schwangerschaft müssen vermieden werden, da eine lang anhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supravalvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann. Während der Therapie von schwangeren hypoparathyreoten Frauen sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumcalciumspiegels erfolgen, die auch im Wochenbett fortgesetzt werden sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Calcitriol in die Muttermilch übergeht. In Hinblick auf die Möglichkeit einer Hyperkalzämie bei der Mutter und die möglichen unerwünschten Wirkungen von Calcitriol auf die Säuglinge, dürfen Mütter während einer Therapie mit Calcitriol nur stillen, wenn der Serumcalcium Spiegel der Mutter und des Säuglings überwacht werden.

Fertilität

Störungen der Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht beobachtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben zu den Nebenwirkungen basieren auf den Daten aus klinischen Studien mit Calcitriol und Daten nach der Markteinführung.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperkalzämie.

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeitsgruppen



aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperkalzämie

Gelegentlich: verminderter Appetit

Nicht bekannt: Polydipsie, Dehydratation, Gewichtsverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Apathie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Nicht bekannt: Muskelschwäche, sensorische Störungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen

Nicht bekannt: Verstopfung, Magenschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Nicht bekannt: Erythem, Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Wachstumsverzögerung

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnwegsinfektionen

Nicht bekannt: Polyurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Kalzinoze, Fieber, Durst

Untersuchungen

Gelegentlich: erhöhter Blutkreatininspiegel

Da Calcitriol eine Vitamin-D-Wirkung ausübt, sind mögliche Nebenwirkungen vergleichbar mit Symptomen einer Vitamin-D-Überdosierung, d. h. Hyperkalzämiesyndrom bzw. Calciumintoxikation (abhängig von der Schwere und Dauer der Hyperkalzämie) (siehe Abschnitt 4.9).

Gelegentlich können akute Symptome wie verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Abdominal- oder Magenschmerzen und Obstipation auftreten.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von Calcitriol haben pharmakokinetische Untersuchungen eine Normalisierung eines erhöhten Serumcalciums innerhalb weniger Tage nach Absetzen oder Dosisreduktion gezeigt, also viel rascher als bei der Behandlung mit Vitamin-D3-Präparaten.

Chronisch können Muskelschwäche, Gewichtsverlust, sensorische Störungen, Fieber, Durst, Polydipsie, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumsverzögerung und Harnwegsinfekte auftreten.

Das gleichzeitige Auftreten von Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie von > 6 mg/100 ml bzw. > 1,9 mmol/l kann zu einer Weichteilkalzifikation führen, die radiologisch nachgewiesen werden kann.

Bei empfindlichen Patienten können allergische Reaktionen (Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria und sehr selten schwere erythematöse Hauterkrankungen) auftreten.

Laboranomalien

Bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion kann eine chronische Hyperkalzämie mit einem erhöhten Blutkreatinin einhergehen.

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die Anzahl von Nebenwirkungen, die während der langjährigen klinischen Anwendung von Calcitriol – mehr als 15 Jahre in allen Anwendungsgebieten – gemeldet wurden, beträgt für jede einzelne Nebenwirkung, einschließlich Hyperkalzämie, 0,001% oder weniger.

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 dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Behandlung einer asymptomatischen Hyperkalzämie: (siehe Abschnitt 4.2)

Da Calcitriol ein Vitamin-D-Derivat ist, sind die Symptome einer Überdosierung gleich wie für Vitamin D. Einnahmen hoher Dosen von Calcium und Phosphat zusammen mit Calcitriol können ähnliche Symptome hervorrufen. Das Produkt aus Serumcalcium und -phosphat (Ca x P) soll 70 mg²/dl² nicht überschreiten. Ein hoher Calciumspiegel im Dialysat kann zur Entwicklung einer Hyperkalzämie beitragen.

Akute Zeichen einer Vitamin-D-Intoxikation: Anorexie, Kopfschmerz, Erbrechen, Obstipation.

Chronische Zeichen einer Vitamin-D-Intoxikation: Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), sensorische Störungen, eventuell Fieber mit Durst, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfekte. Infolge der Hyperkalzämie kommt es zu metastatischer Gefäßverkalkung der Nierenrinde, Myokard, Lunge und Pankreas und Funktionsstörungen dieser Organe mit Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myokardinsuffizienz, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, manchmal auch Diarrhö.

Die folgenden Maßnahmen kommen zur Behandlung einer unbeabsichtigten Überdosierung in Frage:

- Sofortige Magenspülung oder Auslösen von Erbrechen zur Verhinderung einer weiteren Resorption
- Verabreichung von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Ausscheidung
- Wiederholte Serumcalciumbestimmungen sind angezeigt
- Sollten erhöhte Serumcalciumspiegel persistieren, können Phosphate und Corticosteroide verabreicht sowie Maßnahmen zur Erreichung einer angemessenen forcierten Diurese eingeleitet werden.

Hyperkalzämie mit höheren Spiegeln (> 3,2 mmol/l) können zu einer Niereninsuffizienz führen, besonders wenn der Blutphosphatspiegel aufgrund einer Nierenfunktionsstörung normal oder erhöht ist.

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-Hydroxycholecalciferol



(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 Hypokalzämie, 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 Hypokalzämie sowie deren klinische Anzeichen durch die Behandlung mit Calcitriol gebessert. Bei hypophosphatämischer Rachitis (sogenannte Vitamin-D-resistente Rachitis) hebt Calcitriol die renaltubuläre Phosphat-schwelle und führt bei phosphatbehandelten Kindern zur Verbesserung der Knochenhistologie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

2 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 0,5 Mikrogramm 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.

Biotransformation

Es sind verschiedene Metaboliten von Calcitriol mit unterschiedlichen Vitamin-D-Aktivitäten identifiziert worden:

$1\alpha,25$ -Dihydroxy-24-oxocholecalciferol;
 $1\alpha,23,25$ -Trihydroxy-24-oxocholecalciferol;
 $1\alpha,24R,25$ -Trihydroxycholecalciferol;
 $1\alpha,25R$ -Dihydroxycholecalciferol-26,23S-lacton;
 $1\alpha,25S,26$ -Trihydroxycholecalciferol;
 $1\alpha,25$ -Dihydroxy-23-oxocholecalciferol;
 $1\alpha,25R,26$ -Trihydroxy-23-oxocholecalciferol 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 3-6 Stunden ermittelt. Die Dauer der pharmakologischen Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol beträgt indessen etwa 3-5 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 Mikrogramm radioaktivem Calcitriol an gesunde Personen erscheinen innerhalb von 24 Stunden rund 10 % der Gesamtradioaktivität im Urin. Die kumulative Ausscheidung der Radioaktivität am 6. 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 16-22 h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)
- Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
- mittelkettige Triglyceride
- Gelatine
- Glycerol 85 %
- D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch (0-6 %/25-40 %/20-30 %/12,5-19 %)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Weichkapseln werden in Blisterpackungen aus PVC mit PVDC-Beschichtung, weiß opak gegen Aluminium-Deckfolie kaschier mit Pergaminpapier (kinder-sicher) konfektioniert.

Packungen mit 20, 50 und 100 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84193.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig