



# Rocaltrol® 0,25 µg, Rocaltrol® 0,5 µg

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Rocaltrol® 0,25 µg**, Weichkapseln  
**Rocaltrol® 0,5 µg**, Weichkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Rocaltrol 0,25 µg**

1 Weichkapsel enthält 0,25 µg Calcitriol.

**Rocaltrol 0,5 µg**

1 Weichkapsel enthält 0,5 µg Calcitriol.

Sonstige Bestandteile: Enthält Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

**Rocaltrol 0,25 µg**

Ovale, braun- bis rot-orange/weiße, opake Weichkapseln

**Rocaltrol 0,5 µg**

Ovale, braun- bis rot-orange, opake Weichkapseln

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Renale Osteodystrophie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse (z. B. bei künstlicher Niere);
- Hypoparathyreoidismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüse)
  - postoperativer Hypoparathyreoidismus
  - idiopathischer Hypoparathyreoidismus
  - Pseudohypoparathyreoidismus (zur Sicherung der Diagnose kann die Bestimmung des Parathormons herangezogen werden);
- Hypophosphatämische Rachitis (sogenannte Vitamin-D-resistente Rachitis, eine schwere, auf Vitamin D nicht ansprechende Form der Englischen Krankheit).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die optimale tägliche Dosis muss für jeden Patienten in Abhängigkeit vom Serumcalciumspiegel sorgfältig ermittelt werden. Zur Einstellung bei Behandlungsbeginn muss in jedem Fall mit 1 Weichkapsel Rocaltrol 0,25 µg begonnen werden.

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

#### Zur besonderen Beachtung:

Während der Stabilisierungsphase der Behandlung mit Rocaltrol sollten die Serumcalciumspiegel mindestens zweimal wöchentlich gemessen werden. Wenn die optimale Dosis von Rocaltrol gefunden ist, soll das Serumcalcium monatlich bestimmt werden.

Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (bzw. 0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9 bis 11 mg/100 ml bzw. 2,25 bis 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.

Solange eine Hyperkalzämie vorliegt, müssen die Serumcalcium- sowie -phosphat Spiegel täglich kontrolliert werden. Haben sich die Werte normalisiert, kann die Behandlung mit Rocaltrol fortgesetzt werden und zwar mit einer um 0,25 µg verminderten täglichen Dosis. Eine Schätzung der täglichen Calciumaufnahme durch die Nahrung sollte durchgeführt und gegebenenfalls die Aufnahme angepasst werden.

Eine Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit von Rocaltrol ist eine ausreichende, aber keine übermäßige Calciumzufuhr zu Beginn der Therapie. Eine zusätzliche Calciumzufuhr kann erforderlich sein und sollte entsprechend den gültigen Therapierichtlinien erfolgen.

Infolge der verbesserten Calciumresorption im Gastrointestinaltrakt kann bei einigen Patienten unter Rocaltrol die Calciumzufuhr reduziert werden. Patienten, die zu einer Hyperkalzämie neigen, benötigen unter Umständen nur niedrige Calciumdosen oder überhaupt keine zusätzlichen Gaben.

#### Renale Osteodystrophie (Dialysepatienten)

Zu Beginn der Behandlung beträgt die tägliche Dosis 1 Weichkapsel Rocaltrol 0,25 µg pro Tag.

Bei Patienten mit einem normalen oder nur leicht reduzierten Serumcalciumspiegel ist eine Dosis von 0,25 µg Calcitriol jeden 2. Tag ausreichend. Falls innerhalb von 2 bis 4 Wochen keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und der biochemischen Untersuchungsergebnisse beobachtet wird, kann die Dosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen jeweils um 0,25 µg Calcitriol pro Tag erhöht werden. Während dieser Periode soll der Serumcalciumspiegel mindestens 2-mal wöchentlich bestimmt werden.

Die meisten Patienten reagieren auf eine Dosis zwischen 0,5 µg und 1,0 µg pro Tag mit einem deutlichen Anstieg der Serumcalciumkonzentration.

Eine Stoßtherapie mit Rocaltrol und einer Initialdosis von 0,1 Mikrogramm/kg/Woche oral aufgeteilt in 2 bis 3 gleiche Dosierungen zur Nacht erwies sich als effektiv, selbst bei Patienten, die auf eine kontinuierliche Therapie nicht angesprochen haben. Eine Maximaldosis von 12 Mikrogramm/Woche sollte nicht überschritten werden.

#### Hypoparathyreoidismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüse)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Weichkapsel Rocaltrol 0,25 µg pro Tag. Ist keine Besserung der klinischen Erscheinungen und der zu bestimmenden biochemischen Laborwerte festzustellen, kann die Dosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen erhöht werden. Während dieser Periode soll der Serumcalciumspiegel mindestens 2-mal pro Woche bestimmt werden. Bei Auftreten einer Hyperkalzämie sollte Rocaltrol sofort abgesetzt werden, bis sich die Calciumwerte normalisiert haben. Auch sollte eine Reduzierung der diätetischen Calciumzufuhr in Betracht gezogen werden.

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

Sollte bei schwangeren Frauen mit Hypoparathyreoidismus für eine Behandlung mit Rocaltrol entschieden werden, so kann während der zweiten Schwangerschaftshälfte eine höhere Dosis notwendig sein, mit Dosisreduzierung nach der Geburt oder während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

#### Hypophosphatämische Rachitis (sogenannte Vitamin-D-resistente Rachitis)

Auch hier wird die Behandlung mit 0,25 µg Calcitriol (1 Weichkapsel Rocaltrol 0,25 µg) begonnen.

Die weitere Behandlung muss sich nach den ermittelten Laborwerten richten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

#### Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich. Die allgemeine Empfehlung für die Überwachung der Serumcalcium- und -kreatininspiegel muss beachtet werden.

#### 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 Anwendung von Calcitriol-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen verfügbar.

#### Art der Anwendung

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

Die Dauer der Behandlung von Rocaltrol richtet sich nach dem Status der Erkrankung und den Laborwerten.

### 4.3 Gegenanzeigen

Alle Erkrankungen, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen (z.B. Überfunktion der Nebenschilddrüse).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Stoffe aus derselben Substanzklasse (Vitamin D oder Metaboliten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Verdacht auf eine D-Hypervitaminose.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

# Rocaltrol® 0,25 µg, Rocaltrol® 0,5 µg



Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (bzw. 0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9 bis 11 mg/100 ml bzw. 2,25 bis 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 bis 5 mg/100 ml bzw. 0,65 bis 1,62 mmol/l). Das Produkt aus Serumcalcium- und -phosphat ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) soll 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> 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.

Die notwendigen, regelmäßigen Laboruntersuchungen beinhalten die Bestimmung der Serumspiegel von Calcium, Phosphat, Magnesium, alkalischer Phosphatase und des Gehaltes von Calcium und Phosphat im 24-Stunden-Harn. Während der Stabilisierungsphase im Rahmen der Behandlung mit Rocaltrol sollte der Serumcalciumspiegel wenigstens zweimal wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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

Sollte der Patient von einer Ergocalciferol-Behandlung (Vitamin D<sub>2</sub>) auf eine Calcitriol-Behandlung umgestellt werden, kann es einige Monate dauern, bis der Ergocalciferolspiegel 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 Serumkreatinin einhergehen.

Rocaltrol Weichkapseln enthalten Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruc-

tose-Intoleranz sollten Rocaltrol nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diätetische Hinweise, insbesondere bezüglich Calciumpräparate, 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 Rocaltrol 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 Hypermagnesämie verursachen und sollten daher während einer Therapie mit Rocaltrol 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 bis 5 mg/100 ml bzw. 0,65 bis 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).

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 Serum-Calcium-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

Rocaltrol 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 Rocaltrol und nach der Markteinführung.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperkalzämie.

Die in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganen sortiert und nach folgenden Häufigkeiten kategorisiert: **Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ), **Häufig** ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), **Gelegentlich** ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), **Selten** ( $\geq 1/10.000$  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.

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-D<sub>3</sub>-Präparaten.

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



# Rocaltrol® 0,25 µg, Rocaltrol® 0,5 µg

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Patienten, die Rocaltrol (Calcitriol) erhielten**

| Systemorganklasse  | Sehr häufig   | Häufig                   | Gelegentlich           | Nicht bekannt                              |
|--|---------------|--------------------------|------------------------|--|
| Erkrankungen des Immunsystems                                |               |                          |                        | Überempfindlichkeit, Urtikaria             |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | Hyperkalzämie |                          | Verminderter Appetit   | Polydipsie, Dehydratation, Gewichtsverlust |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  |               |                          |                        | Apathie                                    |
| Erkrankungen des Nervensystems                               |               | Kopfschmerzen            |                        | Muskelschwäche, sensorische Störungen      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      |               | Bauchschmerzen, Übelkeit | Erbrechen              | Verstopfung, Magenschmerzen                |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |               | Hautausschlag            |                        | Erythem, Pruritus                          |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     |               |                          |                        | Wachstumsverzögerung                       |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |               | Harnwegsinfektionen      |                        | Polyurie                                   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |               |                          |                        | Kalzinose, Fieber, Durst                   |
| Untersuchungen   |               |                          | Erhöhter Blutkreatinin |  |

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 Serumkreatinin einhergehen.

#### Erfahrungen nach der Markteinführung

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

#### Besondere Populationen

Klinisch relevante Unterschiede in der Art der Nebenwirkung bei besonderen Populationen, z. B. älteren Patienten, werden nicht erwartet.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://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 ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) soll 70  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  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 Nierenin-

suffizienz 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: A11C C04

Calcitriol ist der aktivste bekannte Metabolit von Vitamin D<sub>3</sub> zur Stimulierung des intestinalen Calciumtransports.

Die biologischen Wirkungen von Calcitriol werden durch den Vitamin-D-Rezeptor vermittelt. Dieser Rezeptor ist ein in den meisten Zelltypen vorhandener nukleärer Hormonrezeptor und bewirkt nach Bindung an einer spezifischen DNS-Stelle als ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor, der die Transkription im Zielgen verändert.

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. 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 knochen-toxischen 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



# Rocaltrol® 0,25 µg, Rocaltrol® 0,5 µg

Roche

Hyperparathyreoidismus zu resultieren. Es ist ungewiss, ob Calcitriol unabhängig davon noch andere vorteilhafte Wirkungen entfaltet.

Calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) ist einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub>. Dieser Metabolit wird normalerweise in der Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC), gebildet. Die körpereigene Bildung von Calcitriol liegt normalerweise zwischen 0,5–1,0 µg und ist in Zeiten vermehrten Knochenwachstums etwas höher (z. B. Wachstum und Schwangerschaft). Calcitriol fördert die intestinale Calciumresorption und reguliert die Knochenmineralisation. Die pharmakologische Wirkung einer Einzeldosis von Calcitriol hält über 3 bis 5 Tage.

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 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.

Siehe Abbildung

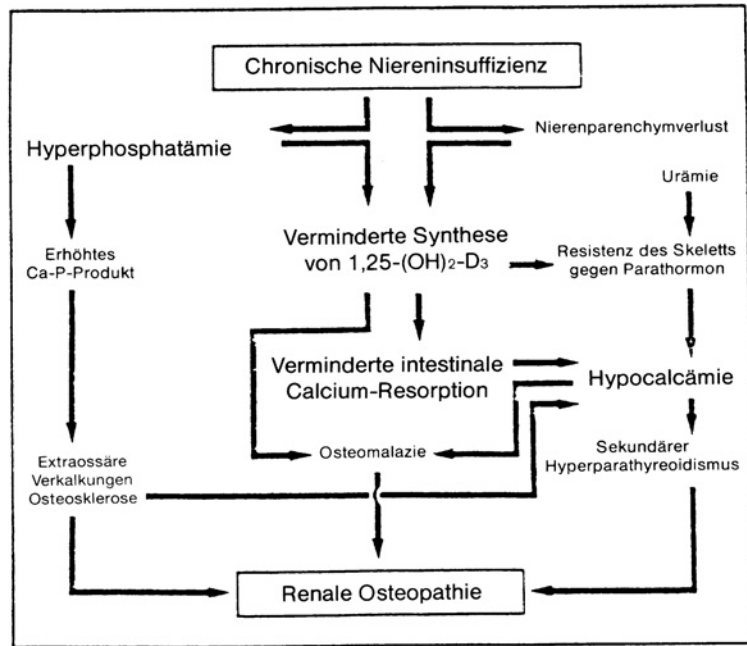
Die orale Verabreichung von Rocaltrol führt bei Patienten mit renaler Osteodystrophie zur Normalisierung der intestinalen Kalziumresorption und trägt zur Normalisierung oder Verminderung der erhöhten alkalischen Serumphosphatase und der erhöhten Parathormonkonzentrationen im Serum bei. Es lindert die 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 Rocaltrol gebessert.

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.



Pathogenese der renalen Osteodystrophie

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach einer oralen Einzeldosis von 0,25 bis 1,0 µg Calcitriol werden die Spitzenkonzentrationen im Serum nach 2 bis 6 Stunden erreicht.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Calcitriol wird in den Nieren und der Leber durch ein spezifisches Cytochrom P450 Isoenzym (CYP24A1) hydroxyliert und oxidiert.

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

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Calcitriol aus dem Serum beträgt 5 bis 8 Stunden.

Die Eliminations- und Resorptionskinetik von Calcitriol bleibt in einer großen Dosierungsbreite bis zu einer oralen Dosis von bis zu 165 µg linear.

Die Dauer der pharmakologischen Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol beträgt jedoch mindestens 4 Tage. Calcitriol wird mit der Galle ausgeschieden und kann einen enterohepatischen Kreislauf durchlaufen.

### Spezielle Patientengruppen

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

Es ergeben sich keine weiteren speziellen toxikologischen Gefahren für den Menschen außer denen, die schon unter Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Abschnitt 4.9 Überdosierung aufgeführt sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.) (E320)  
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E321)  
Mittelkettige Triglyzeride

#### Kapselhülle:

Gelatine  
Glycerol 85 %  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Karion 83-Trockensubstanz bestehend aus:  
Sorbitol (Ph. Eur.)  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Hydriertes Stärkehhydrolysat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern! Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen!

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

#### Rocaltrol 0,25 µg

Packungen mit 20 N1 und 100 N3  
Weichkapseln

#### Rocaltrol 0,5 µg

Packungen mit 20 N1 und 100 N3  
Weichkapseln

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.



# Rocaltrol® 0,25 µg, Rocaltrol® 0,5 µg

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Telefon 07624/14-0  
Telefax 07624/1019

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Rocaltrol 0,25 µg:* 4272.00.00  
*Rocaltrol 0,5 µg:* 4272.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
03. Juli 1984  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
29. November 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt