



Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,50 µg

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Calcitriol-Nefro 0,25 µg, Weichkapsel
Calcitriol-Nefro 0,5 µg, Weichkapsel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Calcitriol

1 Weichkapsel Calcitriol 0,25 µg (rosafarben) enthält 0,25 µg Calcitriol.

1 Weichkapsel Calcitriol 0,5 µg (rotbraun) enthält 0,5 µg 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 zur Korrektur eines gestörten Calcium- und Phosphatstoffwechsels.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Einstellung bei Behandlungsbeginn muss in jedem Fall mit 1 Weichkapsel Calcitriol-Nefro 0,25 µg begonnen und die optimale tägliche Dosis von Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg für jeden Patienten in Abhängigkeit vom Serum-Calciumspiegel sorgfältig ermittelt werden. Die Therapie soll stets mit der kleinstmöglichen Dosis begonnen und nur unter genauer Kontrolle des Serumcalciums erhöht werden. In der Titationsphase soll die Konzentration des Serumcalciums mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden.

Calcitriol-Nefro 0,5 µg ist nur für Patienten geeignet, deren Erhaltungsdosis 0,5 µg oder mehr pro Tag beträgt. Zur Einstellung bei Behandlungsbeginn muss in jedem Fall mit 1 Weichkapsel Calcitriol-Nefro 0,25 µg 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 (8,4 bis 10,4 mg/100 ml entsprechend 2,1–2,6 mmol/l) liegt oder sobald das Serumkreatinin 1,36 mg/100 ml (entsprechend 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 Serumcalcium-Konzentration 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 µg niedriger liegt als die vorher verabreichte. Die tägliche Calciumaufnahme mit der Nahrung sollte geschätzt und ggfs. 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-Nefro 0,25 µg (entsprechend 0,25 µg Calcitriol) bzw. 1 Weichkapsel Calcitriol-Nefro 0,5 µg (entsprechend 0,5 µg Calcitriol). Für Patienten mit normalem Calciumgehalt im Blut oder nur gering vermindertem Calciumgehalt im Blut genügt eine Dosis von 0,25 µg Calcitriol jeden 2. Tag. Wenn 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 pro Tag erhöht werden. Während dieser Zeit soll die Konzentration des Serumcalciums mindestens 2-mal wöchentlich bestimmt werden.

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

Sollte bei schwangeren Frauen mit Hypoparathyreoidismus für eine Behandlung mit Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg 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).

Dosierung bei Kindern

Aufgrund unzureichender Datenlage wird die Anwendung von Calcitriol bei Kindern nicht empfohlen.

Dosierung bei älteren Patienten

Es ist keine spezielle Dosierung für ältere Patienten erforderlich. Die Empfehlungen hinsichtlich der Kontrolle des Serumcalciums und Serumkreatinins sind zu beachten.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen andere Stoffe aus derselben Substanzgruppe oder gegen einen der in

Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Alle Erkrankungen, die mit einem erhöhten Calciumgehalt (z. B. Überfunktion der Nebenschilddrüse) im Blut einhergehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg den wirksamsten Vitamin-D-Metaboliten enthält, dürfen Vitamin D und seine Abkömmlinge (z. B. Dihydrotachysterol) nicht gleichzeitig eingenommen werden. Wird die Behandlung des Patienten von Ergocalciferol (Vitamin D₂) auf Calcitriol umgestellt, ist zu beachten, dass es möglicherweise Monate dauern kann, bis der Ergocalciferolspiegel im Blut den Ausgangswert wieder erreicht hat.

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-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg die Calciumzufuhr reduziert werden. Patienten, die zu Hyperkalzämie neigen, benötigen unter Umständen nur niedrige Calciumdosen oder überhaupt keine zusätzlichen Calciumgaben.

Unter der Behandlung mit Calcitriol besteht die Gefahr des Auftretens einer Hyperkalzämie. Bei Untersuchungen von Patienten mit urämischer Osteodystrophie wurde bei etwa 40 % der mit Calcitriol behandelten Patienten eine Hyperkalzämie festgestellt. Eine plötzliche Erhöhung der Calciumzufuhr durch Veränderung der Ernährung (z. B. erhöhter Konsum von Milchprodukten) oder die unkontrollierte Aufnahme von Calciumpräparaten kann eine Hyperkalzämie verursachen. Patienten und deren Angehörige sind darauf hinzuweisen, dass die vorgeschriebene Diät strikt eingehalten werden muss. Sie müssen außerdem darüber informiert werden, wie sie die Symptome einer Hyperkalzämie erkennen können.

Insbesondere bei immobilisierten Patienten (z. B. nach Operationen oder Unfällen) ist die Gefahr einer Hyperkalzämie erhöht.

Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) über dem Normbereich (8,4–10,4 mg/100 ml, entsprechend 2,1–2,6 mmol/l) liegt oder das Serumkreatinin auf über 1,36 mg/100 ml (entsprechend 120 µmol/l) ansteigt, ist die Behandlung mit Calcitriol-Nefro sofort zu unterbrechen, bis sich wieder eine Normokalzämie eingestellt hat.

Calcitriol erhöht den anorganischen Phosphatspiegel im Serum. Dies hat zwar eine positive Wirkung für den Patienten mit Hypophosphatämie, bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ist dagegen Vorsicht geboten, da in diesem Fall das Risiko ektopischer Kalzifikation besteht. In einem solchen Fall muss der Phosphatspiegel durch orale Verabreichung der erforderlichen phosphatbindenden Mittel und

Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,50 µg



eine Diät mit niedrigem Phosphatgehalt auf dem normalen Niveau gehalten werden (2 bis 5 mg/100 ml oder 0,65 bis 1,62 mmol/l).

Es sollte darauf geachtet werden, dass das Serumcalcium-Phosphat-Produkt ($\text{Ca} \times \text{P}$) einen Wert von 70 mg^2/dl^2 nicht überschreitet.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vitamin D und seine Abkömmlinge

Vitamin D und seine Abkömmlinge (z. B. Dihydrotachysterol) dürfen nicht gleichzeitig mit Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg verabreicht werden. (s. a. 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Phosphatbinder

Da Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg auch den Phosphattransport in Darm, Nieren und Knochen beeinflusst, müssen sich die Gaben Phosphatbindern (z. B. Aluminiumhydroxid enthaltene Mittel) nach der Serumphosphat-Konzentration richten (Normalwerte: 2–5 mg/100 ml bzw. 0,65–1,62 mmol/l).

Magnesium

Magnesium enthaltende Medikamente (z. B. magensäurebindende Präparate) dürfen bei niereninsuffizienten Patienten während der Therapie mit Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg nicht verabreicht werden, da es sonst zu erhöhtem Magnesiumgehalt des Blutes kommen kann.

Digitalis-Präparate

Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis-Präparaten ist vorsichtig zu dosieren, da bei diesen Patienten unter einer Hyperkalzämie Rhythmusstörungen auftreten können.

Colestyramin

Colestyramin kann die Resorption fettlöslicher Vitamine im Darm einschränken und daher auch die Resorption von Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg im Darm stören.

Corticoide

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

Barbiturate, Antikonvulsiva

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

Thiazid-Diuretika

Das Risiko einer Hyperkalzämie ist bei gleichzeitiger Einnahme von Thiazid-Diuretika gegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Überdosierungen mit Calcitriol in der Schwangerschaft müssen vermieden werden, da eine lang anhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supralvalvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Während der Therapie von schwangeren Frauen mit Hypoparathyreoidismus sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumcalciumspiegels erfolgen, die auch im Wochenbett fortgesetzt werden soll (siehe Abschnitt 4.2)

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Calcitriol in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Calcitriol sollte deshalb nicht gestillt werden. Wenn gestillt wird, sollten die Serumcalciumspiegel 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-Nefro 0,25 µg/- 0,5 µg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig
Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und entsprechen denen bei einer Vitamin-D-Überdosierung beobachteten Nebenwirkungen wie Hyperkalzämie und Hyperkalzurie (erhöhte Calciumkonzentration in Blut und Harn). Durch Überdosierung hervorgerufene Hyperkalzämien können über Wochen andauern.

Abhängig von Dosis und Behandlungsdauer kann eine schwere und lang anhaltende Hyperkalzämie mit ihren Folgen (Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychische Symptome, Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, Obstipation, neuromuskuläre Erregbarkeit, Polyurie, Polydipsie, Anorexie, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nephrokalzinose, extraossäre Verkalkungen, Exsikkose, Somnolenz, Koma) auftreten.

Selten

Bei gleichzeitiger Hyperkalzämie (Calcium $> 10,4$ mg/100 ml oder 2,6 mmol/l) und Hyperphosphatämie (Phosphat $> 5,6$ mg/100 ml oder 1,8 mmol/l) kann es zu Kalkablagerungen in den Weichteilen kommen. Diese sind auf Röntgenaufnahmen sichtbar.

Nicht bekannt

Erkrankungen des Immunsystems

Bei empfindlichen Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria und, sehr selten, schwere erythematöse Hauterkrankungen) 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 den Meldebogen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) anzuzeigen. (<http://www.bfarm.de>)

4.9 Überdosierung

Da Calcitriol ein Vitamin-D-Derivat ist, sind Symptome einer Überdosierung die gleichen wie für Vitamin-D. Einnahmen hoher Dosen von Calcium und Phosphat zusammen mit Calcitriol können zu den ähnlichen Symptomen führen. Auch ein hoher Calciumspiegel im Dialysat kann zur Entwicklung einer Hyperkalzämie beitragen. Das Serumcalcium-Phosphat-Produkt ($\text{Ca} \times \text{P}$) sollte einen Wert von 70 mg^2/dl^2 nicht überschreiten.

Symptome einer Überdosierung

akute Intoxikation:

Anorexie, Kopfschmerzen, metallischer Geschmack, Erbrechen, Obstipation, Herzrhythmusstörungen und psychische Symptome.

chronische Intoxikation:

Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), Sensibilitätsstörungen, möglicherweise Fieber, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumshemmung und Harnwegsinfekte.

In der Folge kommt es zu einer Hyperkalzämie mit metastatischer Kalzifizierung der Nierenrinde, des Myokards, der Lungen und des Pankreas.

Therapie bei Überdosierung

Unterbrechung der Gabe von Calcitriol, streng calciumarme Diät, ständige Kontrolle des Serumcalciumspiegels bis zum Erreichen von Normalwerten. Sollten erhöhte Serumcalciumspiegel persistieren, können Corticoide verabreicht sowie Maßnahmen zur Erreichung einer angemessenen forcierten Diurese eingeleitet werden.

Bei schwerer Nierenschädigung ggfs. Hämodialyse gegen ein calciumreduziertes Dialysat. Nur bei akuter Aufnahme sehr hoher Dosen sind Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Resorption wie sofortige Magenspülung oder Induktion von Erbrechen



Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,50 µg

sowie die Gabe von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Calcitriol-Ausscheidung angezeigt.

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, dem 25-Hydroxycholecalciferol, gebildet. Calcitriol fördert die intestinale Calciumresorption und reguliert die Knochenmineralisation. Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, speziell unter chronischer Dialyse, nimmt die Bildung von endogenem Calcitriol immer mehr ab und kann auch völlig zum Stillstand kommen. Dieser Mangel spielt 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Studien mit tritiummarkiertem und unmarkiertem Calcitriol zeigen, dass die Substanz nach oraler Gabe schnell resorbiert wird. Die Spitzenplasmakonzentrationen werden nach 3 bis 6 Stunden erreicht.

Das pharmakologische Wirkprofil von Calcitriol beim Menschen wurde anhand der aus Calciumresorption und -ausscheidung resultierenden Calciumspiegel untersucht. Dabei zeigte sich nach einer Calcitriolgabe eine Wirkungsdauer von 3 bis 5 Tagen. Nach wiederholter Verabreichung wird die Steady-State-Konzentration innerhalb von 7 Tagen erreicht. Es besteht eine Korrelation zwischen der verabreichten Calcitrioldosis und der Zeit, in der ein Steady State erreicht wird.

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 0,5 µg Calcitriol stieg die mittlere Calcitriol-Serumkonzentration nach 2 Stunden von 40 pg/ml auf 60 pg/ml an. Anschließend sank sie nach 4 Stunden auf ca. 53 pg/ml, nach 8 Stunden auf ca. 50 pg/ml, nach 12 Stunden auf ca. 44 pg/ml und nach 24 Stunden auf 41 pg/ml ab. Beim Transport im Blut liegen Calcitriol und andere Vitamin-D-Metabolite an spezifische Plasmaproteine gebunden vor.

Exogen zugeführtes Calcitriol passiert wahrscheinlich die Blut-Placenta-Schranke und geht auch in die Muttermilch über.

Die Eliminationshalbwertszeit von Calcitriol im Serum beträgt 3 bis 6 Stunden. Die pharmakologische Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol hält jedoch 3 bis 5 Tage an. Calcitriol wird über die Gallenblase ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe werden

Calcitriol und seine Metabolite hauptsächlich über die Faeces und in geringerem Umfang auch über den Urin ausgeschieden.

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom oder unter Hämodialyse wurden niedrigere Serum-Calcitriolspiegel festgestellt und es dauert länger, bis die maximale Serumkonzentration erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calcitriol-Nefro 0,25 µg:
Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, mittelkettige Triglyceride, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch (0–6%/25–40%/20–30%/12,5–19 %), Titandioxid E 171, Eisen(III)-oxid E 172

Calcitriol-Nefro 0,5 µg:
Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, 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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Weichkapseln werden in Blisterstreifen aus PVC mit PVDC-Beschichtung, weiß opak gegen Aluminium-Deckfolie kaschiert mit Pergaminpapier (kindersicher) konfektioniert.

Packungsgrößen:
20 Weichkapseln
50 Weichkapseln
100 Weichkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

MEDICE Arzneimittel
Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Telefon: (02371) 937-0
Telefax: (02371) 937-329
Internet: <http://www.medice.de>
e-mail: info@medice.de

8. Zulassungsnummer

Calcitriol-Nefro 0,25 µg
50670.00.00

Calcitriol-Nefro 0,5 µg
50670.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13.08.2002

10. Stand der Information

August 2013

11. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt