

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,25 Mikrogramm Kapseln*

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,5 Mikrogramm Kapseln*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,25 Mikrogramm Kapseln*

Jede Kapsel enthält 0,25 Mikrogramm Calcitriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 10,73 mg Sorbitol (E 420).

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,5 Mikrogramm Kapseln*

Jede Kapsel enthält 0,5 Mikrogramm Calcitriol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 10,79 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,25 Mikrogramm Kapseln*

Undurchsichtige, gelbe, ovale Weichgelatine kapseln mit dem Aufdruck „0,25“ auf der Kapselhülle, die eine blassgelbe, klare, ölige Lösung enthalten.

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,5 Mikrogramm Kapseln*

Undurchsichtige, grüne, oblonge Weichgelatine kapseln mit dem Aufdruck „0,5“ auf der Kapselhülle, die eine blassgelbe, klare, ölige Lösung enthalten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Osteotriol<sup>®</sup> Kapseln werden zur Behandlung von Patienten mit renaler Osteodystrophie zur Korrektur eines gestörten Calcium- und Phosphatstoffwechsels angewendet.

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,25 Mikrogramm Kapseln*

Außerdem sind sie zur Behandlung einer bestehenden postmenopausalen Osteoporose indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Zur Vermeidung einer Hypercalcämie sollte die Calcitriol-Dosis dem biologischen Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden.

Die wirksame Behandlung ist auch von einer angemessenen täglichen Calciumaufnahme abhängig, die bei Bedarf durch Änderungen der Ernährungsweise oder Nahrungsergänzungen erhöht werden sollte.

Die Weichkapseln sind mit etwas Wasser einzunehmen.

*Erwachsene***Renale Osteodystrophie**

Zu Behandlungsbeginn beträgt die Dosis 0,25 µg Calcitriol täglich. Bei Patienten mit normalem bis geringfügig erniedrigtem Calciumspiegel kann eine Dosis von 0,25 µg jeden zweiten Tag ausreichen. Wenn nach 2 bis 4 Wochen kein zufriedenstellendes biochemisches Ansprechen und keine Verbesserung der klinischen Krankheitsmanifestationen erreicht wurde, kann die tägliche Dosis in Intervallen von 2 bis 4 Wochen um 0,25 µg Calcitriol erhöht werden. Während dieser Zeit sollte der Serumcalcium-Spiegel mindestens zweimal wöchentlich kontrolliert werden. Wenn der Serumcalcium-Spiegel um 1 mg/100 ml (250 µmol/l) über die Norm von 9 bis 11 mg/100 ml (2.250 bis 2.750 µmol/l) steigt oder der Serumkreatinin-Spiegel über 120 µmol/l liegt, sollte die Behandlung mit Calcitriol sofort abgebrochen werden, bis wieder eine Normocalcämie eintritt. Die meisten Patienten sprechen auf eine tägliche Dosis von 0,5 µg bis 1,0 µg an. Siehe Abschnitt 4.5.

Bei Patienten mit Osteodystrophie, die nicht auf eine kontinuierliche Behandlung ansprechen, hat sich eine Calcitriol-Stoßtherapie als wirksam erwiesen. Hierbei wird eine Anfangsdosis von 0,1 µg/kg/Woche in zwei bis drei gleiche Dosierungen aufgeteilt und jeweils am Ende der Dialyse eingenommen. Die kumulierte Höchstdosis von 12 µg pro Woche darf nicht überschritten werden.

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,25 Mikrogramm Kapseln***Postmenopausale Osteoporose**

Die empfohlene Calcitriol-Dosis beträgt 0,25 µg zweimal täglich.

Die Serumcalcium- und Serumkreatinin-Spiegel sollten nach 1 Monat, nach 3 und 6 Monaten und danach alle 6 Monate kontrolliert werden.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Osteotriol<sup>®</sup> Kapseln bei Kindern ist nicht ausreichend erforscht, um eine Dosisempfehlung abgeben zu können. Für den Einsatz von Osteotriol<sup>®</sup> Kapseln bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor.

*Ältere Patienten*

Klinische Erfahrungen mit Calcitriol bei älteren Patienten deuten darauf hin, dass die empfohlene Dosierung zur Anwendung bei jüngeren Erwachsenen ohne ersichtliche schädigende Folgen verabreicht werden kann.

Art der Anwendung

Osteotriol<sup>®</sup> Kapseln sind nur zum Einnehmen gedacht.

**4.3 Gegenanzeigen**

Calcitriol darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Calcitriol (oder Arzneimittel aus derselben Substanzklasse) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei allen Krankheiten, die mit Hypercalcämie in Verbindung gebracht werden, und bei Patienten mit Hinweisen auf metastatische Verkalkungen.
- wenn Zeichen einer Vitamin-D-Intoxikation vorliegen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Während der Behandlung mit Calcitriol sollte die Einnahme anderer Vitamin-D-Verbindungen und ihrer Derivate, einschließlich proprietärer Zusammensetzungen und mit Vitamin D angereicherte Nahrungsmittel, ausgesetzt werden.

Soll der Patient von einem Vitamin-D-Präparat mit Langzeitwirkung wie Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) oder Colecalciferol auf eine Calcitriol-Behandlung umgestellt werden, kann es einige Monate dauern, bis der Ergocalciferol-Spiegel im Blut wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrt. Dies erhöht das Risiko für eine Hypercalcämie (siehe Abschnitt 4.9).

Sobald das Serumcalcium 1 mg/100 ml (250 µmol/l) über dem Normbereich (9 bis 11 mg/100 ml, entsprechend 2.250 bis 2.750 µmol/l) liegt oder das Serumkreatinin auf über 120 µmol/l ansteigt, ist die Behandlung mit Calcitriol sofort zu unterbrechen, bis sich wieder eine Normocalcämie eingestellt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Eine abrupte Zunahme der Calciumzufuhr, entweder aufgrund einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten (z. B. erhöhter Konsum von Milchprodukten) oder unkontrollierter Einnahme von Calciumpräparaten, kann eine Hypercalcämie auslösen. Patienten und ihre Familienangehörigen sollten darauf hingewiesen werden, dass eine strikte Befolgung der Diätvorschriften notwendig ist. Außerdem sollten sie darüber informiert werden, an welchen Symptomen eine Hypercalcämie zu erkennen 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 Calcifikation Vorsicht geboten. In diesen Fällen sollte der Plasmaphosphatspiegel durch die Einnahme von Phosphatbindern und einer phosphatarmen Diät im Normbereich gehalten werden (2 bis 5 mg/100 ml oder 0,65 bis 1,62 mmol/l).

Das Produkt aus Serumcalcium- und -phosphat (Ca x P) soll 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> nicht überschreiten.

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis), die mit Calcitriol behandelt werden, müssen ihre orale Phosphattherapie fortsetzen.

Dabei ist jedoch eine mögliche Stimulation der Phosphatresorption im Darm durch Calcitriol zu berücksichtigen, 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 keine anderen Vitamin-D-Präparate verschrieben werden. So ist sichergestellt, dass die Entwicklung einer D-Hypervitaminose vermieden wird.

Für immobilisierte Patienten, z. B. nach einer Operation, besteht ein höheres Hypercalcämie-Risiko.

Patienten mit normaler Nierenfunktion, die Calcitriol einnehmen, sollten eine Dehydratation vermeiden. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann eine chronische Hypercalcämie mit einem erhöhten Serumkreatinin-Spiegel einhergehen.

#### Sonstige Bestandteile

##### *Sorbitol*

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) –haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

##### *Natrium (Bestandteil von Chinolingelb)*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Calcitriol der wirksamste verfügbare Vitamin-D-Metabolit ist, dürfen während der Behandlung mit Calcitriol keine anderen Vitamin-D-Präparate verschrieben werden. So ist sichergestellt, dass die Entwicklung einer D-Hypervitaminose vermieden wird. Soll der Patient von einer Ergocalciferol-Behandlung (Vitamin D<sub>2</sub>) auf eine Calcitriol-Behandlung umgestellt werden, kann es einige Monate dauern, bis der Ergocalciferol-Spiegel im Blut wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrt.

Während der Behandlung mit Calcitriol sollten pharmakologisch wirksame Dosen von Vitamin D und seinen Derivaten vermieden werden, um einer möglichen additiven Wirkung und einer Hypercalcämie vorzubeugen.

Die Diätvorschriften, vor allem zu Calcium-Ergänzungsmitteln, sind strikt zu befolgen. Die unkontrollierte zusätzliche Einnahme von calciumhaltigen Präparaten muss vermieden werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Thiazid-Diuretika erhöht das Risiko einer Hypercalcämie. Bei Patienten, die mit Digitalispräparaten behandelt werden, muss die Calcitriol-Dosierung mit Vorsicht festgelegt werden, da eine Hypercalcämie bei diesen Patienten Arrhythmien hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Magnesiumhaltige Arzneimittel (z. B. Antazida) dürfen während der Calcitriol-Therapie bei dialysepflichtigen Patienten 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 Serumphosphat-Konzentration richten (Normalwerte: 2 bis 5 mg/100 ml bzw. 0,65 bis 1,62 mmol/l).

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis) müssen ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Dabei ist jedoch eine mögliche Stimulierung der Phosphatresorption im Darm durch Calcitriol zu berücksichtigen, weil dadurch der Bedarf an zusätzlichen Phosphatgaben verändert werden kann.

Die Verabreichung von Enzyminduktoren wie Phenytoin oder Phenobarbital kann den Stoffwechsel beschleunigen und damit zu einer reduzierten Serum-Konzentration von Calcitriol führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung können daher höhere Dosen von Calcitriol erforderlich werden.

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

Gallensäurebindende Mittel wie Colestyramin und 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

Die Sicherheit von Calcitriol während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Im Tierversuch mit Kaninchen wurde durch subletale orale Vitamin-D-Dosen eine supralvalväre Aortenstenose bei den Föten ausgelöst. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass Vitamin D beim Menschen, auch in sehr hohen Dosen, eine teratogene Wirkung hat. Calcitriol sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das eventuelle Risiko für den Fötus überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass exogen zugeführtes Calcitriol in die Muttermilch übergeht. Angesichts des Potenzials für eine Hypercalcämie bei der Mutter und für unerwünschte Wirkungen auf den Säugling sollten Mütter unter Calcitriol nur stillen, wenn die Serumcalcium-Spiegel von Mutter und Kind kontrolliert werden.

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen Profils der gemeldeten unerwünschten Ereignisse kann dieses Produkt als sicher angesehen werden bzw. ist es unwahrscheinlich, dass es diese Fähigkeiten beeinträchtigt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Hypercalcämie.

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen 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.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Patienten, die Calcitriol erhielten:

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercalcämie		Appetitlosigkeit	Polydipsie, Dehydration, Gewichtsabnahme
Psychiatrische Erkrankungen				Apathie, psychische Störungen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Muskelschwäche, sensorische Störungen, Somnolenz
Herzerkrankungen				Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Übelkeit	Erbrechen	Verstopfung, Magenschmerzen, paralytischer Ileus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag		Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Wachstums-verzögerungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion		Polyurie, Nykturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Calcinose, Pyrexie, Durst
Untersuchungen			Erhöhter Blut- kreatininwert	

Da Calcitriol eine Vitamin-D-Wirkung ausübt, können Nebenwirkungen auftreten, die jenen einer Vitamin-D-Überdosierung, d. h., einem Hypercalcämiesyndrom oder einer Calciumintoxikation (je nach Intensität und Dauer der Hypercalcämie) entsprechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gelegentlich treten akute Symptome wie Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Magenschmerzen und Verstopfung auf.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von Calcitriol zeigte sich bei pharmakokinetischen Untersuchungen, dass die Normalisierung eines überhöhten Serumcalciums innerhalb weniger Tage nach Absetzen eintritt, 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.

Das gleichzeitige Auftreten von Hypercalcämie und Hyperphosphatämie von > 6 mg/100 ml bzw. > 1,9 mmol/l kann zu einer Calcinose führen, die radiologisch nachweisbar ist.

Bei empfindlichen Patienten können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Erythem, Pruritus und Urtikaria auftreten.

#### Untersuchungen

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann eine chronische Hypercalcämie mit einem Anstieg des Serumkreatinins einhergehen.

#### Erfahrungen nach der Markteinführung

Die Anzahl der Nebenwirkungen, die bei klinischer Anwendung von Calcitriol in allen Indikationen und über einen Zeitraum von 15 Jahren hinweg gemeldet wurde, ist pro einzelne Nebenwirkung sehr gering, einschließlich Hypercalcämie, die mit einer Rate von 0,001 % oder weniger auftritt.

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Behandlung einer asymptomatischen Hypercalcämie (siehe Abschnitt 4.2):

Da Calcitriol ein Vitamin-D-Derivat ist, sind die Symptome einer Überdosierung die gleichen wie bei einer Vitamin-D-Überdosis. Die Einnahme hoher Dosen von Calcium und Phosphat zusammen mit Calcitriol können ähnliche Symptome hervorrufen. Das Produkt aus Serumcalcium- und -phosphat (Ca x P) soll 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> nicht überschreiten. Ein hoher Calciumspiegel im Dialysat kann zur Entwicklung einer Hypercalcämie beitragen.

Symptome einer akuten Vitamin-D-Intoxikation: Anorexie, Kopfschmerz, Erbrechen, Verstopfung.

Chronische Symptome: Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), sensorische Störungen, eventuell Fieber mit Durst, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfekte. Infolge der Hypercalcämie kommt es zu metastatischer Gefäßverkalkung in Nierenrinde, Myokard, Lunge und Pankreas.

Folgende Maßnahmen kommen zur Behandlung einer unbeabsichtigten Überdosierung infrage: sofortige Magenspülung oder Auslösen von Erbrechen zur Verhinderung einer weiteren Resorption.

Verabreichung von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Ausscheidung. Wiederholte Serumcalcium-Bestimmungen sind angezeigt. Sollten erhöhte Serumcalcium-Spiegel persistieren, können Phosphate und Corticosteroide verabreicht sowie Maßnahmen zur Erreichung einer angemessenen forcierten Diurese eingeleitet werden.

Hypercalcämie mit höheren Spiegel (> 3,2 mmol/l) können zu einer Niereninsuffizienz führen, besonders, wenn der Blutphosphat-Spiegel normal oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung erhöht ist.

Wenn eine Hypercalcämie nach einer Langzeitbehandlung auftritt, sollte die Einnahme von Calcitriol unterbrochen werden, bis der Plasmacalcium-Spiegel sich wieder normalisiert hat. Eine calciumarme Diät beschleunigt diese Normalisierung. Danach kann die Calcitriol-Einnahme in niedrigerer Dosierung oder in gleicher Dosierung und geringerer Häufigkeit wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten unter zeitweiliger Hämodialyse kann auch ein niedriger Calciumspiegel im Dialysat verwendet werden. Ein hoher Calciumspiegel im Dialysat kann zur Entwicklung einer Hypercalcämie beitragen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Calcitriol hat von den bekannten Vitamin-D-Metaboliten die größte biologische Aktivität und wird in der Regel aus seinem unmittelbaren Vorläufer 25-Hydroxycoleciferol in den Nieren gebildet. In physiologischen Mengen erhöht es die Resorption von Calcium und Phosphat im Darm und spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der Knochenmineralisation. Bei chronischer Niereninsuffizienz trägt die mangelhafte Calcitriol-Produktion zu den Abweichungen des Mineralstoffwechsels bei, die bei dieser Funktionsstörung vorkommen.

Calcitriol ist ein synthetisches Calcitriol-Präparat. Die orale Anwendung von Calcitriol bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gleicht eine beeinträchtigte endogene Produktion von Calcitriol aus, die bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min verringert ist. Infolgedessen wird die Malabsorption von Calcium und Phosphat im Darm sowie die resultierende Hypocalcämie korrigiert und dadurch den Zeichen und Symptomen von Knochenkrankungen entgegengewirkt.

Bei Patientinnen mit bestehender postmenopausaler Osteoporose erhöht Calcitriol sowohl die Calciumaufnahme als auch die Calcitriol-Spiegel und senkt dadurch die Wirbelfrakturrate.

Einsetzen und Abklingen der Wirkung von Calcitriol erfolgt schneller als die anderer Vitamin-D-Metaboliten. Das hat den Vorteil, dass die Dosis früher und genauer angepasst werden kann. Im Falle einer unbeabsichtigten Überdosierung können die Folgen auch leichter behoben werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Calcitriol wird im Darm rasch resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 0,25 bis 0,75 µg Calcitriol werden die Spitzenkonzentrationen im Serum nach 2 bis 4 Stunden erreicht.

Nach oraler Einmalgabe von 0,5 µg Calcitriol bei gesunden Probanden stiegen die durchschnittlichen Serumkonzentrationen von Calcitriol von einem Basiswert von  $40,0 \pm 4,4$  pg/ml nach 2 Stunden auf  $60,0 \pm 4,4$  pg/ml und fielen dann nach 4 Stunden auf  $53,0 \pm 6,9$  pg/ml, nach 8 Stunden auf  $50,0 \pm 7,0$  pg/ml, nach 12 Stunden auf  $44 \pm 4,6$  pg/ml und nach 24 Stunden auf  $41,5 \pm 5,1$  pg/ml.

#### Verteilung

In physiologischen Konzentrationen ist Calcitriol während des Transports im Blut meistens an spezifische Vitamin-D-Bindungs-Proteine (DBP), aber in geringerem Umfang auch an Lipoproteine und Albumin gebunden. Bei höherem Calcitriol-Spiegel im Blut scheinen die DBP gesättigt zu sein und es ist eine zunehmende Bindung an Lipoproteine und Albumin zu beobachten.

#### Biotransformation

Calcitriol wird sowohl in den Nieren als auch im Darm durch Bildung einer Reihe von Zwischenprodukten deaktiviert.

#### Elimination

Die gemeldete Eliminationshalbwertszeit von Calcitriol im Serum beträgt bei gesunden Probanden zwischen 5 und 17 Stunden; bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz können es 18 bis 44 Stunden sein. Die Dauer der pharmakologischen Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol beträgt mindestens 4 Tage. Calcitriol wird über die Galle ausgeschieden und unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei Ratten und Hunden zeigten, dass Calcitriol in einer oralen Dosierung von 20 ng/kg/Tag (das Doppelte der Dosis für Menschen) für bis zu 6 Monate keine oder minimale Nebenwirkungen hervorrief. Eine Dosis von 80 ng/kg/Tag (das Achtfache der Dosis für Menschen) für bis zu 6 Monate verursachte mittelschwere Nebenwirkungen. Die Auswirkungen schienen vor allem die Folge einer anhaltenden Hypercalcämie zu sein.

Untersuchungen an Ratten zur Reproduktionstoxizität ergaben, dass orale Dosierungen bis zu 300 ng/kg/Tag (das Dreißigfache der Dosis für Menschen) keine nachteilige Wirkung auf die Reproduktion hatten. In einer Untersuchung an Kaninchen wurden mehrere Fetus-Anomalien beobachtet in zwei Würfen bei einer oralen maternal-toxischen Dosierung von 300 ng/kg/Tag und in einem Wurf bei 80 ng/kg/Tag, aber nicht bei 20 ng/kg/Tag (das Doppelte der Dosis für Menschen). Zwar gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten Gruppen und den Kontrollen bezüglich der Anzahl von Würfen oder Feten mit Anomalien, aber die Möglichkeit, dass diese Anomalien auf die Calcitriol-Gabe zurückzuführen waren, konnte nicht ausgeschlossen werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Butylhydroxyanisol (E 320)

Butylhydroxytoluol (E 321)

Raffiniertes Kokosfett

Kapselhülle:

Gelatine

Glycerol (E 422)

Sorbitol (E 420)

Titandioxid (E 171)

Chinolingelb (E 104) (enthält Natrium)

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,5 Mikrogramm Kapseln*

Patentblau (E 131)

Drucktinte:

Schellack

Eisen (II,III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP-Flasche mit LDPE-Verschluss in Packungen mit 20, 30, 50, 100, 5 x 100 (500) (nur Klinikpackung), 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

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,25 Mikrogramm Kapseln*  
51315.00.00

*Osteotriol<sup>®</sup> 0,5 Mikrogramm Kapseln*  
51315.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.04.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.04.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig