



Calcitriol Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Calcitriol.

Hilfsstoffe

Gelatine, Glycerol (E422); Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (E420) (10,2 mg Sorbitol pro Kapsel); rotes Eisenoxid (E172), gelbes Eisenoxid (E172), Titandioxid, gereinigtes Wasser, Butylhydroxyanisol (E320); Butylhydroxytoluol (E321), mittelkettige Triglyceride.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Weichkapseln zu 0,25 µg und 0,5 µg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Postmenopausale Osteoporose.

Renale Osteodystrophie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, speziell unter Hämodialyse.

Postoperativer Hypoparathyreoidismus.

Idiopathischer Hypoparathyreoidismus.

Pseudohypoparathyreoidismus.

Vitamin-D-abhängige Rachitis.

Vitamin-D-resistente Rachitis mit Hypophosphatämie.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Die optimale tägliche Dosis von Calcitriol Devatis muss für jeden Patienten in Abhängigkeit vom Serumkalziumspiegel sorgfältig ermittelt werden. Die Behandlung mit Calcitriol Devatis sollte stets mit der empfohlenen Dosis beginnen und nur unter genauer Kontrolle des Serumkalziums erhöht werden. Sobald die optimale Dosierung von Calcitriol Devatis ermittelt worden ist, sollten die Kalziumspiegel im Serum monatlich (oder gemäss den untenstehenden Angaben für die einzelnen Indikationen) kontrolliert werden. Die Blutproben für die Schätzung der Kalziumkonzentration im Serum sollten ohne venöse Stauung entnommen werden.

Sobald das Serumkalzium 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9-11 mg/100 ml, entsprechend 2,25 bis 2,75 mmol/l) liegt oder das Serumkreatinin auf Werte über 120 µmol/l ansteigt, ist die Behandlung mit Calcitriol Devatis sofort zu unterbrechen, bis eine Normokalzämie erreicht wird. Solange eine Hyperkalzämie vorliegt, müssen der Kalzium- und der Phosphatspiegel im Serum täglich kontrolliert werden. Haben sich die Werte normalisiert, kann die Behandlung mit Calcitriol Devatis fortgesetzt werden, und zwar mit einer täglichen Dosis, die um 0,25 µg niedriger liegt als die vorher verabreichte.

Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit von Calcitriol Devatis ist eine ausreichende, aber nicht überhöhte Kalziumzufuhr zu Beginn der Therapie.

Eventuell sind Kalziumzusätze erforderlich, welche entsprechend den aktuellen wissenschaftlichen Empfehlungen angewendet werden sollten.

Infolge der verbesserten Kalziumresorption im Gastrointestinaltrakt kann bei einigen Patienten unter Calcitriol Devatis die Kalziumzufuhr reduziert werden. Patienten, die zu einer Hyperkalzämie neigen, benötigen unter Umständen nur niedrige Kalziumdosen oder überhaupt keine zusätzlichen Gaben.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Postmenopausale Osteoporose

Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 µg zweimal täglich; die Kapseln sind unzerkaut einzunehmen. Serumkalzium- und Serumkreatininspiegel müssen nach 4 Wochen, 3 und 6 Monaten, dann weiter alle 6 Monate bestimmt werden.

Renale Osteodystrophie (Dialysepatienten)

Die tägliche Dosis beträgt anfangs 0,25 µg. Für Patienten mit Normokalzämie oder nur geringer Hypokalzämie genügt eine Dosis von 0,25 µg jeden zweiten Tag. Wenn innerhalb zwei bis vier Wochen keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und biochemischen Parameter beobachtet wird, kann die Dosis in zwei- bis vierwöchigen Abständen jeweils um 0,25 µg/Tag erhöht werden. Während dieser Zeit soll das Serumkalzium mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden. Die meisten Patienten sprechen auf eine Dosis von 0,5 bis 1,0 µg täglich an.

Dosisanpassungen können erforderlich werden, wenn gleichzeitig Barbiturate oder Antikonvulsiva verabreicht werden.

Eine orale Stosstherapie mit Calcitriol Devatis bei einer Initialdosis von 0,1 µg pro kg und Woche – auf zwei bis dreieckig grosse Gaben nachtsüber verteilt – hat sich auch bei Patienten, die auf eine kontinuierliche Therapie nicht angesprochen hatten, als wirksam erwiesen. Eine kumulierte Gesamtdosis von 12 µg pro Woche sollte nicht überschritten werden.

Hypoparathyreoidismus und Rachitis

Die empfohlene Initialdosis Calcitriol Devatis beträgt 0,25 µg pro Tag und wird morgens verabreicht. Wird keine zufriedenstellende Reaktion bei den biochemischen und klinischen Parametern der Krankheit beobachtet, kann die Dosis in zwei- bis vierwöchigen Abständen erhöht werden. Während dieser Periode soll der Kalziumspiegel im Serum mindestens zweimal pro Woche bestimmt werden.

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

Falls sich der Arzt für die Verordnung von Calcitriol Devatis an eine schwangere Frau mit Hypoparathyreoidismus entscheidet, kann im späteren Verlauf der Schwangerschaft eine höhere Dosis erforderlich sein, die nach der Entbindung oder während der Stillperiode wieder reduziert werden muss.

Ältere Patienten

Eine spezielle Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich. Die allgemeinen Empfehlungen für die Kontrolle des Serum Kalzium und Kreatinin sind zu befolgen.

Säuglinge und Kleinkinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Calcitriol Kapseln wurde bei Kindern ungenügend untersucht, um eine Dosisempfehlung zu ermöglichen.

Kontraindikationen

Calcitriol Devatis (oder Arzneimittel der gleichen Gruppe) ist kontraindiziert bei

- allen Erkrankungen, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen,
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung,
- Anzeichen, wenn Vitamin-D-bedingte unerwünschte Wirkungen vorliegen.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Behandlung mit Calcitriol und der Entwicklung einer Hyperkalzämie. In Studien bei urämischer Osteodystrophie trat bei bis zu 40% der mit Calcitriol behandelten Patienten eine Hyperkalzämie auf. Plötzliche Erhöhung der Kalziumzufuhr infolge veränderter Ernährungsweise (z.B vermehrter Konsum von Milchprodukten) oder unkontrollierte Einnahme von Kalziumpräparaten kann eine Hyperkalzämie provozieren. Die Patienten und ihre Angehörigen sollten ausdrücklich zur strikten Einhaltung ihrer Ernährungsweise angehalten und über die Symptome einer allfälligen Hyperkalzämie instruiert werden.

Sobald das Serumkalzium 1 mg/100 ml (250 µmol/l) über dem Normbereich (9-11 mg/100 ml, entsprechend 2250-2750 µmol/l) liegt oder das Serumkreatinin auf Werte über 120 µmol/l ansteigt, ist die Behandlung mit Calcitriol Devatis sofort zu unterbrechen, bis sich eine Normokalzämie wieder eingestellt hat (siehe „Dosierung/Anwendung“).

Immobilisierte Patienten, z.B. nach chirurgischen Eingriffen, sind dem Risiko einer Hyperkalzämie besonders ausgesetzt.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kann die chronische Hyperkalzämie mit einer Zunahme des Serumkreatinins einhergehen.

Bei Patienten mit Nierensteinanamnese oder Koronarerkrankungen ist Vorsicht geboten.

Calcitriol erhöht den anorganischen Phosphatspiegel im Serum. Während dies bei Patienten mit Hypophosphatämie erwünscht ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz wegen der Gefahr ektopischer Kalzifizierungen Vorsicht geboten. Der Plasmaphosphatspiegel sollte in solchen Fällen durch orale Verabreichung von Phosphatbindern wie Aluminiumhydroxyd oder Aluminiumkarbonat und phosphatarme Nahrung auf dem normalen Niveau (2 bis 5 mg/100 ml entsprechend 0,65 bis 1,62 mmol/l) gehalten werden.

Es sollte darauf geachtet werden, dass das Produkt aus der Multiplikation von Serumcalcium mit Serumphosphat ($\text{Ca} \times \text{P}$) nicht über $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ liegt.

Patienten mit Vitamin-D-resistenter (familiärer hypophosphatämischer) Rachitis müssen bei Behandlung mit Calcitriol Devatis ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Es ist jedoch zu beachten, dass die mögliche Stimulation der intestinalen Phosphatresorption den Bedarf an exogener Phosphatzufuhr reduzieren kann.

Zu den regelmässig durchzuführenden Laboruntersuchungen gehören die Bestimmung von Kalzium, Phosphor, Magnesium und alkalischer Phosphatase im Serum sowie des Kalzium- und Phosphatgehalts im 24-Stunden-Urin. Während der Einstellungsphase der Behandlung mit Calcitriol Devatis soll das Serumkalzium mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden (siehe „Dosierung/Anwendung“).

Da Calcitriol der wirksamste verfügbare Vitamin-D-Metabolit ist, sollten während der Behandlung mit Calcitriol Devatis keine anderen Vitamin-D-Präparate verabreicht werden, um der Entstehung einer D-Hypervitaminose vorzubeugen.

Wenn die Behandlung von Ergocalciferol (Vitamin D₂) auf Calcitriol umgestellt wird, kann es mehrere Monate dauern bis der Ergocalciferolspiegel im Blut auf die Ausgangswerte zurückkehrt (siehe „Überdosierung“).

Patienten mit normaler Nierenfunktion, die Calcitriol Devatis einnehmen, sollten eine Dehydratation vermeiden. Es ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Dieses Arzneimittel enthält 10,2 mg Sorbitol pro Kapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) - haltiger Arzneimittel und 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.

Interaktionen

Die Diätvorschriften bezüglich zusätzlicher Kalziumeinnahme sollten genau befolgt werden, und die unkontrollierte Einnahme zusätzlicher kalziumhaltiger Arzneimittel soll vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe eines Thiazid-Diuretikums bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus erhöht das Risiko einer Hyperkalzämie. Bei Patienten, die unter einer Digitalis-Therapie stehen, muss die Calcitriol-Dosierung sorgfältig bestimmt werden, da eine Hyperkalzämie bei diesen Patienten Herzrhythmen auslösen kann.

Zwischen Vitamin-D-Analogen und Kortikosteroiden besteht ein funktioneller Antagonismus; Vitamin-D-Analoga fördern die Absorption von Kalzium, Kortikosteroide hemmen sie.

Arzneimittel, die Magnesium enthalten (zum Beispiel Antazida), dürfen Patienten, die unter chronischer Dialyse stehen, während der Therapie mit Calcitriol nicht verabreicht werden, da sie eine Hypermagnesämie verursachen können.

Da Calcitriol auch den Phosphat-Transport in Darm, Nieren und Knochen beeinflusst, müssen sich die Gaben von Phosphatbindern nach der Serumphosphatkonzentration richten (Normalwerte: 2-5 mg/100 ml respektive 0,6-1,6 mmol/l).

Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis (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.

Gallensäure-Komplexbildner wie Colestyramin und Sevelamer können die Resorption fettlöslicher Vitamine im Darm einschränken und daher auch die Resorption von Calcitriol im Darm stören.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Fötotoxizität gezeigt (siehe „Präklinische Daten“).

Es gibt allerdings keine Hinweise dafür, dass Vitamin D – selbst in sehr hohen Dosen – beim Menschen teratogen wirkt. Calcitriol Devatis sollte während der Schwangerschaft nur dann angewandt werden, wenn dies klar notwendig ist.

Stillzeit

Exogen zugeführtes Calcitriol kann in die Muttermilch übertreten.

Aufgrund der Möglichkeit der Entwicklung einer Hypercalcämie bei der Mutter sowie unerwünschter Wirkungen von Calcitriol Devatis beim gestillten Kind darf eine Mutter während der Einnahme von Calcitriol Devatis nur unter der Voraussetzung stillen, dass Serum-Calcium-Spiegel bei Mutter und Kind überwacht werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils wird angenommen, dass dieses Produkt sicher ist bzw. dass es unwahrscheinlich ist, dass die oben erwähnten Tätigkeiten nachteilig beeinflusst werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die nachstehend aufgelisteten unerwünschten Wirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien mit Calcitriol Devatis sowie auf der Post-Marketing-Erfahrung.

Die am häufigsten berichtete unerwünschte Wirkung war Hyperkalzämie.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet: „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“ (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Störungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeit, Urtikaria.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperkalzämie.

Gelegentlich: Appetitverlust.

Häufigkeit nicht bekannt: Polydipsie, Dehydratation.

Psychiatrische Störungen

Häufigkeit nicht bekannt: Apathie.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche, Empfindungsstörungen.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Abdominalschmerzen, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen.

Häufigkeit nicht bekannt: Obstipation.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag.

Häufigkeit nicht bekannt: Erythem, Pruritus.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen

Häufigkeit nicht bekannt: Wachstumshemmung.

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Häufig: Harnwegsinfektionen.

Häufigkeit nicht bekannt: Polyurie.

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Häufigkeit nicht bekannt: Kalzinose, Pyrexie, Durstgefühl.

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhung des Blutkreatininspiegels.

Häufigkeit nicht bekannt: Gewichtsabnahme.

Da Calcitriol eine Vitamin-D-Wirkung ausübt, kann es zu «Nebenerscheinungen» im Sinne einer Vitamin-D-Überdosierung, nämlich einem Hyperkalzämiesyndrom oder einer Kalziumintoxikation kommen (je nach Dauer und Intensität der Hyperkalzämie) (siehe „Dosierung/Anwendung“, „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“). Akute Symptome sind Appetitverlust, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen und Obstipation sowie Apathie.

Bei gleichzeitiger Hyperkalzämie sowie einer Hyperphosphatämie von $> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, entsprechend $> 1,9 \text{ mmol/l}$, kann es zu Kalziosen kommen, die im Röntgenbild sichtbar werden.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von Calcitriol ist gemäss den pharmakokinetischen Untersuchungen eine Normalisierung eines überhöhten Serumkalziums innerhalb weniger Tage nach Absetzen oder Dosisreduktion zu erwarten, also viel rascher als bei der Behandlung mit Vitamin-D₃-Präparaten.

Mögliche Symptome bei chronischer Hyperkalzämie: Muskelschwäche, Gewichtsabnahme, Empfindungsstörungen, Pyrexie, Durstgefühl, Polyurie, Polydipsie, Dehydratation, Apathie, Wachstumshemmung, Harnwegsinfektionen, und sehr selten als Folgeerscheinungen einer Hyperkalzämie auch ektopische Verkalkungen und Pankreatitis.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Urtikaria und sehr selten schwere erythematöse Hautveränderungen können bei empfindlichen Personen auftreten.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Behandlung einer symptomlosen Hyperkalzämie

Siehe „Spezielle Dosierungsanweisungen“.

Da Calcitriol ein Vitamin-D-Metabolit ist, äussern sich Überdosierungen gleich wie solche mit Vitamin D. Die Einnahme hoher Dosen von Kalzium und Phosphat zusammen mit Calcitriol Devatis kann zu ähnlichen Symptomen führen. Es sollte darauf geachtet werden, dass das Produkt aus der Multiplikation von Serumcalcium mit Serumphosphat ($\text{Ca} \times \text{P}$) nicht über $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ liegt. Hoher Kalziumgehalt im Dialysat kann zur Hyperkalzämie beitragen.

Akute Zeichen einer Vitamin-D-Intoxikation sind

Anorexie, Kopfschmerz, Erbrechen, Obstipation.

Chronische Zeichen

Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), sensorische Störungen, eventuell Fieber mit Durst, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfekte. Es kommt zu einer Hyperkalzämie mit metastatischer Verkalkung von Nierenrinde, Myokard, Lunge, Pankreas.

Folgende Massnahmen kommen zur Behandlung einer akzidentellen Überdosierung in Frage: Sofortige Magenspülung oder Induktion von Erbrechen zur Verhinderung einer weiteren Resorption. Verabreichung von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Ausscheidung. Wiederholte Serumkalziumbestimmungen sind angezeigt. Sollten erhöhte Serumkalziumspiegel persistieren, können Phosphate und

Kortikosteroide verabreicht sowie Massnahmen zur Erreichung einer angemessenen forcierten Diurese eingeleitet werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

A11CC04

Wirkungsmechanismus

Calcitriol ist in Bezug auf die Stimulierung des Calciumtransports im Darm die aktivste Form von Vitamin D₃. Calcitriol ist einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Vitamin D₃. Dieser Metabolit wird normalerweise in der Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC), gebildet. Die physiologische Tagesproduktion beträgt normalerweise 0,5-1,0 µg; während Perioden mit erhöhter Knochenproduktion (zum Beispiel Wachstum, Schwangerschaft) ist sie etwas höher. Calcitriol fördert die intestinale Kalziumresorption und reguliert die Knochenmineralisation.

Die Hauptfunktion von Calcitriol bei der Regulierung des Kalziumgleichgewichts, zu der auch die stimulierenden Wirkungen auf die Osteoblastenaktivität im Skelett gehören, liefert eine solide pharmakologische Grundlage für seine therapeutischen Effekte bei der postmenopausalen Osteoporose. Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz ist die Bildung von endogenem Calcitriol entsprechend eingeschränkt oder sogar völlig aufgehoben. Dieser Mangel spielt bei der Entstehung einer renalen Osteodystrophie eine wesentliche Rolle.

Die orale Verabreichung von Calcitriol Devatis führt bei Patienten mit renaler Osteodystrophie zu Normalisierung der verminderten intestinalen Kalziumresorption, der Hypokalzämie, der erhöhten alkalischen Serumphosphatase und der Parathormonkonzentration im Serum. Calcitriol Devatis lindert die Knochen- und Muskelschmerzen und korrigiert die histologisch feststellbaren Veränderungen bei Osteitis fibrosa sowie anderen Mineralisationsstörungen.

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

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

Bei Patienten mit Vitamin-D-resistenter Rachitis und Hypophosphatämie mit vermindertem Calcitriolgehalt im Plasma verringert die Behandlung mit Calcitriol Devatis die tubuläre Phosphatelimination und führt bei gleichzeitiger Phosphatbehandlung zur Normalisierung des Knochenaufbaus.

Die Therapie mit Calcitriol Devatis hat sich ferner bei Patienten mit verschiedenen weiteren Formen der Rachitis, zum Beispiel im Zusammenhang mit einer Hepatitis bei Neugeborenen, einer Gallengangsatresie, einer Cystinose oder einem Kalzium- oder Vitamin-D-Mangel in der Nahrung, als nützlich erwiesen.

Pharmakodynamik

Die zwei bekannten Angriffspunkte von Calcitriol sind Darm und Knochen.

In der Darmschleimhaut des Menschen scheint ein Calcitriolrezeptor-bindendes Protein zu existieren.

Es gibt weitere Hinweise dafür, dass Calcitriol auch auf Nieren und Nebenschilddrüsen wirkt. Bei akut-urämischen Ratten stimulierte Calcitriol nachweislich die intestinale Resorption von Calcium.

Die Nieren urämischer Patienten können Calcitriol, das aus einer Vitamin-D-Vorstufe gebildete aktive Hormon, nicht in ausreichenden Mengen synthetisieren. Die daraus resultierende Hypokalzämie und der sekundäre Hyperparathyreoidismus sind die Hauptursachen der stoffwechselbedingten Knochenerkrankung bei Niereninsuffizienz.

Allerdings können auch andere kochentoxische Substanzen, die bei Urämie vermehrt anfallen (z.B. Aluminium), dazu beisteuern.

Der nützliche Effekt von Calcitriol Devatis bei renaler Osteodystrophie scheint von der Behebung der Hypokalzämie und des sekundären Hyperparathyreoidismus herzuführen. Es ist ungewiss, ob Calcitriol Devatis unabhängig davon weitere vorteilhafte Wirkungen entfaltet.

Pharmakokinetik

Absorption

Spitzenkonzentrationen im Plasma stellten sich nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 0,25 bis 1,0 µg Calcitriol innerhalb von 2 bis 6 Stunden ein.

Distribution

Calcitriol und andere Vitamin-D-Metaboliten sind bei ihrem Transport im Blut an spezifische Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Calcitriol wird in der Niere und in der Leber durch ein spezifisches Cytochrom-P450-Isoenzym, CYP24A1, hydroxyliert und oxidiert.

Es sind verschiedene Metaboliten mit unterschiedlichem Ausmass an Vitamin-D-Aktivität identifiziert worden.

Elimination

Als Halbwertszeit für die Elimination von Calcitriol aus dem Serum wurde ein Bereich von 5 bis 8 Stunden ermittelt. Die Eliminations- und Absorptionskinetik von Calcitriol zeigt einen linearen Verlauf in einem sehr breiten Dosisbereich bis zu 165 µg einer oralen Einzeldosis. Die Dauer der pharmakologischen Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol beträgt 4 Tage. Calcitriol wird in der Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

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.

Präklinische Daten

Studien der Reproduktionstoxizität bei Ratten haben ergeben, dass orale Dosen von bis zu 300 ng/kg/Tag (das 30-fache der üblichen Dosierung beim Menschen) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktion hatten. Bei Kaninchen wurden neben Zeichen einer Embryotoxizität auch fötale Abnormalitäten (skeletale und viscerale Malformationen) in zwei Würfen bei einer oralen, maternal-toxischen Dosis von 300 ng/kg/Tag beobachtet. Abnormalitäten wurden auch in einem Wurf bei 80 ng/kg/Tag allerdings nicht bei einer Dosis von 20 ng/kg/Tag (dem Doppelten einer üblichen Dosierung beim Menschen) festgestellt. Obwohl die beobachteten Änderungen nicht statistisch signifikant waren, kann eine Beteiligung von Calcitriol nicht ausgeschlossen werden.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Zulassungsnummer

69164 (Swissmedic)

Packungen

Kapseln zu 0,25 µg (orange-weiss): Blisterpackung: 30 und 100 (B).

Kapseln zu 0,5 µg (orange): Blisterpackung: 30 und 100 (B).

ZulassungsinhaberIn

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

November 2013