

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Decostriol® 0,25 Mikrogramm Weichkapsel
 Decostriol® 0,50 Mikrogramm Weichkapsel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Decostriol 0,25 Mikrogramm Weichkapsel
 Eine Weichkapsel enthält 0,25 Mikrogramm Calcitriol.

Decostriol 0,50 Mikrogramm Weichkapsel
 Eine Weichkapsel enthält 0,50 Mikrogramm Calcitriol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Diese Arzneimittel enthalten Erdnussöl, 6 mg Sorbitol und 0,869 mg Alkohol (Ethanol) pro Weichkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Decostriol 0,25 Mikrogramm Weichkapsel
 Opaque, rosafarbene, ovale Weichkapsel.

Decostriol 0,50 Mikrogramm Weichkapsel
 Opaque, rote, ovale Weichkapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Decostriol 0,25/0,5 Mikrogramm Weichkapseln wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von

- schwerem oder progressivem sekundärem Hyperparathyreoidismus, der zu einer renalen Osteodystrophie führt, bei mittelschwerer bis schwerer chronischer Niereninsuffizienz
- Hypokalzämie aufgrund von Hypoparathyreoidismus (postoperativer, idiopathischer und Pseudohypoparathyreoidismus)
- angeborener hypophosphatämischer Rachitis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Wirksamkeit der Behandlung hängt zum Teil von einer angemessenen täglichen Calciumzufuhr ab, die bei Bedarf durch Änderungen der Ernährung oder Nahrungsergänzungsmittel erhöht werden sollte. Diätetische Hinweise, insbesondere bezüglich Calciumpräparaten, sind strikt zu beachten. Eine unkontrollierte Einnahme von zusätzlichen calciumhaltigen Präparaten sollte vermieden werden.

Zur Einstellung sollte die Therapie mit der kleinstmöglichen Dosis (0,25 µg) begonnen und nur unter engmaschiger Kontrolle des Serumcalciums erhöht werden.

Während der Behandlung sind die Calciumspiegel im Serum und Urin regelmäßig zu kontrollieren. Sollte der Serumcalciumspiegel auf 1 mg/100 ml (0,250 mmol/l) über dem Normbereich (9–11 mg/100 ml entsprechend 2,25–2,75 mmol/l) ansteigen, ist die Behandlung mit Calcitriol unverzüglich zu unterbrechen, bis ein normaler Calciumgehalt im Blut erreicht wird.

Erwachsene

Schwerer oder progressiver sekundärer Hyperparathyreoidismus, der zu einer renalen Osteodystrophie führt

Die Behandlung sollte mit niedrigen Dosen unabhängig von der anfänglichen PTH-Konzentration eingeleitet und je nach Ansprechen des PTH titriert werden.

Die tägliche Dosis beträgt anfangs 0,25 µg Calcitriol.

Für Patienten mit normalem oder nur geringfügig vermindertem Calciumgehalt genügt eine Dosis von 0,25 µg Calcitriol jeden 2. Tag.

Wenn innerhalb von 2–4 Wochen kein befriedigendes Ansprechen der biochemischen Parameter und klinischen Erscheinungen der Erkrankung beobachtet wird, kann die Tagesdosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen jeweils um 0,25 µg erhöht werden.

Die meisten Patienten sprechen auf eine Dosis zwischen 0,5 und 1,0 µg pro Tag an. Eine maximale kumulative Gesamtdosis von 12 µg/Woche sollte nicht überschritten werden.

Hypokalzämie aufgrund von Hypoparathyreoidismus

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,25 µg/Tag. Wenn kein befriedigendes Ansprechen der biochemischen und klinischen Parameter der Erkrankung beobachtet wird, kann die Tagesdosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen jeweils um 0,25 µg erhöht werden.

Angeborene hypophosphatämische Rachitis

Die Behandlung wird mit 0,25 µg Calcitriol pro Tag eingeleitet und muss auf Basis des klinischen und biochemischen Ansprechens angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Decostriol 0,25/0,5 Mikrogramm Weichkapseln bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calcitriol Weichkapseln wurden nicht ausreichend untersucht, um Dosierungsempfehlungen geben zu können. Bei Kindern unter 6 Jahren besteht aufgrund der Darreichungsform als Weichkapsel Erststichungsgefahr.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Die allgemeinen Empfehlungen zur Überwachung der Calciumspiegel im Serum und Urin sowie des Serumkreatinins müssen beachtet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollen unzerkaut vorzugsweise nach dem Frühstück zusammen mit etwas Wasser eingenommen werden.

Erhöhte Tagesdosen werden 2- bis 3-mal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen (d. h. die Gesamttagesmenge wird auf 2–3 Teilmengen aufgeteilt).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung mit Calcitriol richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung und den Laborwerten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Stoffe aus derselben Substanzgruppe (Vitamin D oder Metaboliten), Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Alle Erkrankungen, die mit einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie einhergehen
- Angeborene hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalzurie
- Verdacht auf Hypervitaminose D
- Metastatische Kalzifikation
- Nephrokalzinose
- Nephrolithiasis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Behandlung mit Calcitriol und der Entwicklung einer Hyperkalzämie.

Eine Hyperkalzämie kann zu allgemeiner Gefäßverkalkung, Nephrokalzinose und anderen Weichgewebsverkalkungen führen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sobald der Serumcalciumspiegel auf 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) über dem Normbereich (9–11 mg/100 ml entsprechend 2,25–2,75 mmol/l) ansteigt, ist die Behandlung mit Calcitriol unverzüglich zu unterbrechen, bis ein normaler Calciumgehalt im Blut erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Alle anderen Vitamin-D-Verbindungen und deren Derivate einschließlich geschützter Verbindungen oder Nahrungsmittel, die mit Vitamin D angereichert sind, sind während der Behandlung mit Calcitriol zu vermeiden. Da Calcitriol der wirksamste verfügbare Vitamin-D-Metabolit ist, sollten während der Behandlung mit Calcitriol keine anderen Vitamin-D-Präparate (einschließlich Vitamin-D-Analoga und Metaboliten) verschrieben werden, um sicherzustellen, dass die Entwicklung einer Hypervitaminose D vermieden wird. Wird der Patient von einem langwirksamen Vitamin-D-Präparat (z. B. Ergocalciferol oder Colecalciferol) auf eine Calcitriol-Behandlung umgestellt, kann es einige Monate dauern, bis der Ergocalciferolspiegel im Blut wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrt, wodurch das Risiko einer Hyperkalzämie erhöht wird (siehe Abschnitt 4.9).

Immobilisierte Patienten, z. B. nach einer Operation, sind besonders anfällig für eine Hyperkalzämie. Ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkalzämie besteht auch bei Patienten mit Sarkoidose, Patienten mit Nephrolithiasis in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Thiazid-Diuretika.

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 deren Familienangehörige sollten darauf hingewiesen werden, dass eine strikte Befolgung der verschriebenen Diät notwendig ist und sie sollten in der Erkennung der Symptome einer Hyperkalzämie unterwiesen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Calcitriol erhöht den Serumspiegel von anorganischem Phosphat. Während dies bei Patienten mit Hypophosphatämie erwünscht ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz wegen der Gefahr ektopischer Kalzifikation Vorsicht geboten. In diesen Fällen sollte der Plasmaphosphat Spiegel durch orale Gabe geeigneter Phosphatbinder und eine phosphatarmer Diät im Normbereich gehalten werden. Das Produkt aus Serumcalcium- und -phosphat (Ca x P) soll 70 mg²/dl² nicht überschreiten.

Patienten mit hereditärer hypophosphatämischer Rachitis, die mit Calcitriol behandelt werden, sollten ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Dabei ist jedoch an die Stimulierung der intestinalen Phosphatresorption durch Calcitriol zu denken, weil dadurch der Bedarf an zusätzlichen Phosphatgaben vermindert werden kann.

Erforderliche regelmäßige Laboruntersuchungen umfassen die Bestimmung der Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Alkalische-Phosphatase-Spiegel im Serum sowie des Calcium- und Phosphatgehalts im Urin. Während der Stabilisierungsphase bei der Behandlung mit Calcitriol sollten die Calciumspiegel im Serum regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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. Bei einer Hyperkalzämie ist die Behandlung abzusetzen.

Es ist auf die frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Störung des Magnesiumhaushalts zu achten, da dieser eine große Bedeutung für die Regulierung der Calciumhomöostase hat.

Decostriol enthält 0,869 mg Alkohol (Ethanol) pro Weichkapsel. Die Menge in einer Weichkapsel dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Decostriol enthält Sorbitol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit Thiazid-Diuretika erhöht das Risiko einer Hyperkalzämie.

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

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

Magnesium enthaltende Medikamente (z. B. Antazida) können eine Hypermagnesiämie verursachen und sollten daher während einer Therapie mit Decostriol bei Patienten unter

chronischer Nierendialyse nicht angewendet werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

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.

Patienten mit hereditärer hypophosphatämischer Rachitis sollten ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Eine mögliche Förderung der intestinalen Phosphataufnahme durch Calcitriol sollte jedoch berücksichtigt werden, da dies eine Anpassung der Phosphatsubstitution erforderlich machen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

Chelatbildner der Gallensäure, Ionenaustauscherharze, Laxanzien, Orlistat

Wirkstoffe, die zu einer Fett-Malabsorption führen, wie z. B. Orlistat, Paraffinöl, Colestyramin oder Sevelamer, können die intestinale Resorption von Calcitriol vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Vitamin D oder dessen Derivaten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Calcitriol darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

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

Es gibt keine Hinweise, die auf einen teratogenen Effekt von Vitamin D oder dessen Derivaten beim Menschen bei therapeutischen Dosen schließen lassen.

Während der Therapie von schwangeren Frauen sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumcalciumspiegels erfolgen, die auch im Wochenbett fortgesetzt werden sollte (siehe Abschnitt 4.1).

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass exogenes Calcitriol in die Muttermilch übergeht. In Hinblick auf die Möglichkeit einer Hyperkalzämie bei der Mutter und die möglichen Nebenwirkungen von Calcitriol bei gestillten Säuglingen dürfen Mütter während der Einnahme von Calcitriol nur stillen, wenn der 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

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

Es wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperkalzämie.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Abschnitte 4.2, 4.4 und 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 der Behandlung gezeigt, also viel rascher als bei der Behandlung mit Vitamin-D₃-Präparaten.

Chronisch können Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Gefühlsstörungen, Fieber, Durst, Polydipsie, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumsverzögerung und Harnwegsinfektionen auftreten.

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

Bei empfindlichen Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Ausschlag, Erythem, Pruritus und Urtikaria auftreten.

Erdnussöl kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Auffällige Laborwerte

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

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die Anzahl von Nebenwirkungen, die während der klinischen Anwendung von Calcitriol über 15 Jahre in allen Anwendungsgebieten gemeldet wurde, ist für jede einzelne Nebenwirkung einschließlich Hyperkalzämie sehr gering und beträgt 0,001 % oder weniger.

Systemorganklassen (MedDRA)*	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie		verminderter Appetit	Polydipsie, Dehydratation, Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen				Apathie, psychische Störungen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Muskelschwäche, Gefühlsstörung, Somnolenz
Herzkrankungen				Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz, Übelkeit	Erbrechen	Obstipation, paralytischer Ileus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag		Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Wachstumsverzögerung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion		Polyurie, Nykturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Kalzinose, Fieber, Durst
Untersuchungen			erhöhter Kreatininspiegel im Blut	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Chronische Symptome einer Vitamin-D-Intoxikation: Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), Gefühlsstörung, eventuell Fieber mit Durst, Polyurie, Dehydratation, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfektionen. Infolge der Hyperkalzämie kommt es zu metastatischer Gefäßverkalkung von Nierenrinde, Myokard, Lunge und Pankreas und Funktionsstörungen dieser Organe mit Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myo-

kardinsuffizienz, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und manchmal auch Diarrhö.

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

- 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 Diurese eingeleitet werden.

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

Kommt es nach längerer Behandlung zu einer Hyperkalzämie, ist Calcitriol abzusetzen, bis ein normaler Calciumgehalt im Plasma erreicht wird. Eine calciumarme Ernährung beschleunigt diese Normalisierung. Die Behandlung mit Calcitriol kann dann mit einer niedrigeren Dosis oder mit der gleichen Dosis, aber seltenerer Gabe, als zuvor fortgesetzt werden.

Bei Patienten unter intermittierender Hämodialyse kann auch eine geringe Calciumkonzentration im Dialysat verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Calcitriol ist der wichtigste bekannte aktive Metabolit von Vitamin D₃ zur Förderung 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 wirkt nach Bindung an einer spezifischen DNA-Stelle als 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.

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 Knochenkrankung bei Niereninsuffizienz. Aber auch anderen knochentoxischen 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 Hyperparathyreoidismus zu resultieren. Es ist ungewiss, ob Calcitriol unabhängig davon noch andere vorteilhafte Wirkungen entfaltet.

Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) ist einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Vitamin D₃. Dieser Metabolit wird normalerweise in der

Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC), gebildet. Calcitriol fördert die intestinale Calciumresorption und reguliert die Knochenmineralisation. Die pharmakologische Wirkung einer Einzeldosis von Calcitriol hält über 3 bis 5 Tage an.

Bei Patienten mit schwerer 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 Ausbildung einer renalen Osteodystrophie eine wesentliche Rolle.

Die orale Verabreichung von Decostriol führt bei Patienten mit renaler Osteodystrophie zur Normalisierung der intestinalen Calciumresorption und trägt zur Normalisierung oder Verminderung der erhöhten Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase und von Parathormon 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 Decostriol gebessert.

Bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis und erniedrigten Plasmaspiegeln von Calcitriol verringert die Behandlung mit Calcitriol die tubuläre Elimination von Phosphat und normalisiert im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Phosphatbehandlung die Knochenentwicklung.

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

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

Biotransformation

Calcitriol wird in den Nieren und der Leber durch ein spezifisches Cytochrom-P450-Enzym (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 3 bis 6 Stunden. Die Dauer der pharmakologischen Wirkung einer Einzeldosis Calcitriol beträgt indessen 3–5 Tage. Calcitriol wird in die Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Eigenschaften bei besonderen Patientengruppen

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom oder unter Hämodialyse waren die Serumcalciumspiegel reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentrationen verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur Toxizität bei wiederholter und übermäßiger Gabe von Calcitriol ergaben Nebenwirkungen, die anscheinend in erster Linie auf die längere Hyperkalzämie mit deren Folgeerscheinungen sowie auf Teratogenese zurückzuführen waren, letztere vermutlich infolge eines gestörten Calciumhaushalts.

Calcitriol zeigte *in vitro* keine potentielle Mutagenität (negativer Ames-Test). Orales Calcitriol zeigte *in vivo* keine Genotoxizität (negativ im Maus-Mikrokerneltest).

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potentials von Calcitriol durchgeführt. Außer den bereits an anderen Stellen der Fachinformation genannten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Decostriol 0,25 Mikrogramm Weichkapseln

Kapselinhalt:

Raffiniertes Erdnussöl
Ethanol
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol 85 %
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.)
Titanioxid (E 171)
Eisen(III)-Oxid (E 172)

Decostriol 0,5 Mikrogramm Weichkapseln

Kapselinhalt:

Raffiniertes Erdnussöl
Ethanol
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol 85 %
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.)
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.
Die Flasche fest verschlossen halten und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Schraubverschluss aus HDPE

Packung mit 20 Weichkapseln
Packung mit 50 Weichkapseln
Packung mit 100 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Sandersdorf-Brehna OT Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Decostriol 0,25 Mikrogramm: 40190.00.00
Decostriol 0,50 Mikrogramm: 40190.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. Februar 1998/02. Februar 2003

10. STAND DER INFORMATION

08.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt