

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Rocaltrol 0,25 µg  
Rocaltrol 0,5 µg

Wirkstoff: Calcitriol

**2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel****3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolit, biologisch aktive Form von Vitamin D<sub>3</sub>, sog. D-Hormon

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**

1 Kapsel Rocaltrol 0,25 µg (rot-weiß) enthält 0,25µg Calcitriol.

1 Kapsel Rocaltrol 0,5 µg (rot) enthält 0,5 µg Calcitriol.

Calcitriol = 1α,25-Dihydroxycholecalciferol bzw. (5Z-7E)-9,10-Seco-5,7,10(19)-cholestatrien-1α,3β,25-triol

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Rocaltrol 0,25 µg

(Großbritannien/Irland)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); Mittelkettige Triglyceride.  
Kapselhülle: Canthaxanthin E 161g; Titandioxid (E 171); Sorbitol; Glycerol und Gelatine.

(Spanien)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); Mittelkettige Triglyceride.  
Kapselhülle: Gelatine; Glycerol; Sorbitol u.a. Polyole (Karion 83); Titandioxid (E 171); Canthaxanthin E 161g.

(Frankreich I)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); fraktioniertes Kokosöl.  
Kapselhülle: Ethyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat als Konservierungsmittel; Titandioxid (E 171); Gelborange S (E 110); Sorbitol, Glycerol und Gelatine.

(Frankreich II)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); fraktioniertes Kokosöl.  
Kapselhülle: Ethyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat als Konservierungsmittel; Titandioxid (E 171); Gelborange S (E 110); Ponceau 4R; Sorbitol, Glycerol und Gelatine.

(Österreich)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); fraktioniertes Kokosöl.

Kapselhülle: Canthaxanthin 10 % (E 161 g); Titandioxid (E 171); Sorbitol u. a. Polyole (Karion 83); Glycerol und Gelatine.

Rocaltrol 0,5 µg

(Österreich)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); fraktioniertes Kokosöl.  
Kapselhülle: Gelatine; Glycerol; Sorbitol u. a. Polyole (Karion 83); Titandioxid (E 171); Canthaxanthin 10 % (E 161g).

(Spanien)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); Mittelkettige Triglyceride.  
Kapselhülle: Gelatine; Glycerol; Sorbitol u.a. Polyole (Karion 83); Titandioxid (E 171); Canthaxanthin (E 161g).

(Großbritannien)

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); Mittelkettige Triglyceride.  
Kapselhülle: Gelatine; Glycerol; Sorbitol; Titandioxid (E 171); Canthaxanthin (E 161g).

**4. Anwendungsgebiete**

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

**5. Gegenanzeigen**

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

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Calcitriol oder gegen einen anderen Bestandteil des Präparates darf Rocaltrol nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Thiazid-Behandlung, Sarkoidose, Nierensteinanamnese oder bei Immobilisation ist besondere Vorsicht geboten.

Rocaltrol ist kontraindiziert, wenn ein Verdacht auf eine Hypervitaminose D vorliegt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Eine Therapie mit Rocaltrol sollte während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, wenn der von der Behandlung zu erwartende Nutzen das eventuelle Risiko für den Fötus und seine Mutter überwiegt.

Bei Überdosierung mit Rocaltrol besteht das Risiko einer Hypercalcämie sowie das Risiko einer Fruchtschädigung (Teratogenität) durch diaplazentaren Übertritt auf den Fötus. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Entwicklung, Unterfunktion der Nebenschilddrüse (Hypoparathyreoidismus) sowie zu einer besonderen Form der Verengung der großen Körperschlagader (Aortenstenose) führen.

Exogen zugeführtes Calcitriol geht in die Muttermilch über. Eine auf diesem Wege erzeugte Überdosierung beim Säugling wurde bislang nicht beobachtet. Wegen möglicher unerwünschter Wirkungen auf den Säugling sollte jedoch während der Behandlung mit Rocaltrol nicht gestillt werden. Rocaltrol soll bei Frauen im gebärfähigen Alter nur bei zwingender Indikation verabreicht werden.

**6. Nebenwirkungen**

Bei Anwendung von Rocaltrol nach der Dosierungsanleitung (einschließlich der dort angegebenen laufenden Kontrolle der Behandlung) und unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen sowie der Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind Nebenwirkungen bisher nicht beobachtet worden. Die Anzahl von unerwünschten Nebenwirkungen, die während der letzten 15 Jahre aus der klinischen Anwendung gemeldet wurden, war sehr gering.

Gelegentlich können akute Symptome wie Anorexie, Kopfschmerzen, Erbrechen und Obstipation auftreten.

Rocaltrol übt eine Vitamin-D-Wirkung aus, und Nebenwirkungen äußern sich als Symptome einer Vitamin-D-Überdosierung wie Hypercalcämie und Hypercalcurie (erhöhte Calciumkonzentration in Blut und Harn). Das gleichzeitige Auftreten von Hypercalcämie und Hyperphosphatämie kann zu einer Weichteilalkalisierung führen, die radiologisch nachgewiesen werden kann.

Durch Überdosierung hervorgerufene Hypercalcämien können über Wochen andauern.

Abhängig von Dosis und Behandlungsdauer kann eine schwere und lang anhaltende Hypercalcämie mit ihren akuten Folgen (Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychische Symptome, Bewusstseinsstörungen) und chronischen Folgen (Polyurie, Polydipsie, Fieber mit Durst, Dehydratation, Inappetenz, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nephrocalcinose, extraossäre Verkalkungen, Dystrophie, sensorische Störungen, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfekte) auftreten. In Einzelfällen sind tödliche Verläufe beschrieben worden.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von Calcitriol haben pharmakokinetische Untersuchungen eine Normalisierung eines erhöhten Serumcalciums innerhalb weniger Tage nach Absetzen oder Dosisreduktion gezeigt, also viel rascher als bei der Behandlung mit Vitamin-D<sub>3</sub>-Präparaten.

Bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion kann eine chronische Hypercalcämie mit einem erhöhten Serumkreatinin einhergehen.

Allergische Reaktionen können bei empfindlichen Patienten auftreten, insbesondere aufgrund des Gehaltes an Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol können bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten auftreten.

**Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen:**

Beeinträchtigung des Fahrvermögens und der Bedienung von Maschinen sind bislang nicht bekannt geworden.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

- Eine Wirkungsverstärkung von Calcitriol wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Vita-

min D und seinen Abkömmlingen (z. B. Dihydro-tachysterol) erwartet. Daher darf Rocaltrol nicht gleichzeitig mit Vitamin D oder seinen Abkömmlingen verabreicht werden.

- Eine verminderte Wirkung von Calcitriol ist bei gleichzeitiger Gabe von Cholestyramin möglich. Cholestyramin kann die Aufnahme fettlöslicher Vitamine aus dem Darm einschränken und auch die Aufnahme von Rocaltrol aus dem Darm stören.
- Eine verminderte Wirkung von Rocaltrol kann durch die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden entstehen. Glucocorticoide hemmen die Calciumaufnahme.
- Das Risiko einer Hypercalcämie (erhöhte Calciumkonzentration im Blut) ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Thiazid-Diuretika und Digitalis-Präparaten (herzwirksame Arzneimittel) gegeben. Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis-Präparaten ist Rocaltrol vorsichtig zu dosieren, da bei diesen Patienten Herzrhythmusstörungen durch die erhöhte Calciumkonzentration im Blut auftreten können.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Phosphatbindern (z. B. Medikamente, die Aluminiumhydroxid oder Aluminiumcarbonat enthalten) soll sich die Einnahme nach der Serumphosphat-Konzentration richten (Normalwerte: 2 bis 5 mg/100 ml bzw. 0,65 bis 1,62 mmol/l).

#### Zur besonderen Beachtung:

- *Patienten mit einer Vitamin-D-resistenten Rachitis und gleichzeitig erniedrigten Phosphatkonzentrationen im Blut* (familiäre hypophosphatämische Rachitis) sollten ihre orale Phosphattherapie fortsetzen. Möglicherweise kann aber der Bedarf an einzunehmendem Phosphat reduziert werden, da Rocaltrol die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm in das Blut anregt.
- *Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion* (Niereninsuffizienz) dürfen magnesiumhaltige Medikamente (z. B. magensäurebindende Arzneimittel, sog. Antazida) während der Therapie mit Rocaltrol nicht eingenommen werden, da diese zu einem erhöhten Magnesiumspiegel im Blut führen können.
- *Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion* kann die chronische Hypercalcämie mit einer Zunahme des Serumkreatinins einhergehen. Zwar ist dieser Vorgang gewöhnlich reversibel, doch sollte auf jene Faktoren geachtet werden, die eine Hypercalcämie verursachen können, wie z. B. eine ungenügende Flüssigkeitszufuhr (Vermeidung einer Dehydratation). Die Behandlung sollte stets mit der kleinstmöglichen Dosis beginnen und nur unter genauer Kontrolle des Serumcalciums erhöht werden. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

#### 8. Warnhinweise

Keine.

#### 9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

#### 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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

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

#### Zur besonderen Beachtung:

Bei allen Patienten, die Rocaltrol einnehmen, muss die Behandlung laufend kontrolliert werden, um falschen Dosierungen vorzubeugen. Wenn die optimale Dosis von Rocaltrol gefunden ist, soll das Serumcalcium monatlich bestimmt werden. Sobald das Serumcalcium 1 mg pro 100 ml (bzw. 0,25 mmol/l) über der Norm (im Durchschnitt 9 bis 11 mg pro 100 ml bzw. 2,25 bis 2,75 mmol/l) liegt, ist die Behandlung ganz zu unterbrechen, bis ein normaler Calciumgehalt im Blut erreicht wird. Absetzen zusätzlich verabreichten Calciums kann für eine rasche Normalisierung der Serumcalcium-Konzentrationen ebenfalls nützlich sein. Während dieser Zeit muss das Serumcalcium sowie -phosphat täglich gemessen werden. Nachdem Normalwerte erreicht sind, kann die Behandlung mit Rocaltrol fortgesetzt werden, und zwar mit einer um 0,25 µg verminderten täglichen Dosis.

#### Renale Osteodystrophie (Dialysepatienten):

Zu Beginn der Behandlung beträgt die tägliche Dosis 1 Kapsel Rocaltrol 0,25 µg pro Tag. Bei Patienten mit einer Normocalcämie oder einer geringen Hypocalcämie beträgt die tägliche Dosis zu Beginn der Behandlung 0,25 µg Calcitriol jeden 2. Tag. Falls innerhalb von 2 bis 4 Wochen keine befriedigende Beeinflussung der klinischen und der biochemischen Untersuchungsergebnisse beobachtet wird, kann die Dosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen jeweils um 0,25 µg Calcitriol pro Tag erhöht werden. Diese erhöhte Tagesdosis ist auf 2 bis 3 Einzeldosen zu verteilen. Während dieser Periode soll die Konzentration des Serumcalciums mindestens zweimal wöchentlich bestimmt werden.

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

Dosen von 5 µg pro Tag und mehr dürfen nur mit äußerster Vorsicht (klinische Beobachtung und 2-mal wöchentlich Serumcalcium- und -phosphat-Bestimmungen) verabreicht werden.

Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit von Rocaltrol ist eine ausreichende Calciumzufuhr (bei Erwachsenen ungefähr 800 bis 1000 mg täglich). Gegebenenfalls ist zusätzlich Calcium zu verordnen.

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

#### Hypoparathyreoidismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüse):

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Kapsel Rocaltrol 0,25 µg pro Tag. Wird keine Besserung der klinischen Erscheinungen und der zu bestimmenden biochemischen Laborwerte gefunden, kann die Dosis in 2- bis 4-wöchigen Abständen erhöht werden. Während dieser Periode soll der Calciumspiegel im Serum mindestens zweimal pro Woche bestimmt werden.

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

#### Hypophosphatämische Rachitis (sog. Vitamin-D-resistente Rachitis):

Auch hier wird die Behandlung mit 0,25 µg Calcitriol (1 Kapsel Rocaltrol 0,25 µg) begonnen. Die weitere Behandlung muss sich nach den ermittelten Laborwerten richten.

#### Dosierungsempfehlung bei älteren Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich. Die allgemeine Empfehlung für die Ermittlung der Serum- und Kreatininspiegel muss beachtet werden.

#### 11. Art und Dauer der Anwendung

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

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

#### 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Akute, toxische, lebensbedrohliche Symptome aufgrund einer Überdosierung von Calcitriol sind beim Menschen bisher nicht beobachtet worden.

Aus theoretischen Überlegungen führt eine einmalige akute Überdosierung wahrscheinlich nicht zu klinischer Symptomatik.

#### Symptome

Bei länger dauernder Überdosierung kann es zur Hypercalcämie, Hypercalcurie (bei Dialysepatienten meist weniger von Bedeutung) und Hyperphosphatämie kommen.

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

Chronische Zeichen einer Vitamin-D-Intoxikation: Dystrophie (Schwäche, Gewichtsverlust), sensorische Störungen, eventuell Fieber mit Durst, Polyurie, Exsikkose, Apathie, Wachstumsstillstand und Harnwegsinfekte. Es kommt zu einer Hypercalcämie. Betroffen sind Kreislauforgane (Gefäßverkalkungen, auch mit Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myokardinsuffizienz), Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, manchmal auch Diarrhöe).

#### Gegenmittel/Notfallmaßnahmen

Folgende Maßnahmen kommen zur Behandlung einer unbeabsichtigten Überdosierung in Frage:

- Sofortige Magenspülung oder Induktion von Erbrechen zur Verhinderung einer weiteren Resorption.
- Verabreichung von Paraffinöl zur Förderung der fäkalen Ausscheidung.
- Rocaltrol und, soweit gegeben, jedes Calcium-, Magnesium-, Vitamin-A- und Vitamin-D-haltige Medikament sofort absetzen, phosphatbindende Therapie anpassen, z. B. mit Aluminiumhydroxid, phosphatarme Ernährung bzw. calciumarme Diät verordnen (Meiden von Milchprodukten).
- Bilanzierung einschließlich Dialyse gegen ein calciumreduziertes Dialysat. Behandlung mit

Calcitonin kann zur Senkung des Calciumspiegels beitragen. Glucocorticoide; cave Digitalis.

Wiederholte Serumcalciumbestimmungen sind angezeigt. Sollten erhöhte Serumcalciumspiegel persistieren, können Phosphate und Glucocorticoide verabreicht sowie Maßnahmen zur Erreichung einer angemessenen forcierten Diurese eingeleitet werden.

### 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

#### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Calcitriol ist einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub>. Dieser Metabolit wird normalerweise in der Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC), gebildet. 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. Siehe nebenstehende Abbildung.

Die orale Verabreichung von Rocaltrol führt bei Patienten mit renaler Osteodystrophie zur Normalisierung der Hypocalcämie, Linderung der Knochen- und Muskelschmerzen und trägt zur Normalisierung oder Verminderung der erhöhten alkalischen Serumphosphatase und der erhöhten Parathormonkonzentrationen im Serum bei. Bei Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus, idiopathischem Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus werden die Hypocalcämie sowie deren klinische Anzeichen durch die Behandlung mit Rocaltrol gebessert. Bei hypophosphatämischer Rachitis (sog. Vitamin-D-resistente Rachitis) hebt Calcitriol die renaltubuläre Phosphatschwelle und führt bei phosphatbehandelten Kindern zur Verbesserung der Knochenhistologie.

#### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

##### Akute Toxizität

Bei Mäusen und Ratten wurden für Calcitriol die LD<sub>50</sub>-Werte ermittelt.

| Spezies | Applikationsweg | LD <sub>50</sub> -Werte (mg/kg) |
|---------|-----------------|---------------------------------|
| Mäuse   | oral            | 2,0                             |
|         | intrapertoneal  | 1,0                             |
|         | subkutan        | 0,5                             |
|         | intravenös      | 1,6                             |
| Ratten  | oral            | 5,0                             |

##### Chronische Toxizität bei Ratten

Über eine Dauer von 26 Wochen wurde Calcitriol in Dosierungen von 0,02, 0,08 oder 0,30 µg/kg/Tag an 3 Gruppen von jeweils 20 Ratten durch orale Intubation verabreicht. Eine 4. Gruppe von 20 Ratten erhielt lediglich das Placebo, und bei einer 5. Gruppe von 20 Ratten wurde die tägliche Intubation nur simuliert.

Dosisbezogene Abweichungen traten bei allen Dosisstufen auf. Abweichungen, die bei den Hoch- und Mitteldosis-Gruppen festgestellt wurden, umfassten Reduktion von Körpergewicht und Nahrungsverbrauch, erhöhte Serumcalciumspiegel und leichte Veränderungen bei anderen Werten der klinischen Chemie und Organgewichten; bei der Gruppe mit niedriger Dosierung traten diese Veränderungen weniger ausgeprägt oder überhaupt nicht auf. Histologische Gewebsuntersuchungen von Ratten aller Gruppen, denen Calcitriol verabreicht worden war, ergaben eine Verkalkung der Nierenkanälchen und Herzmuskelfasern sowie Knochenveränderungen. Ratten der Gruppe mit hoher Dosis zeigten Veränderungen der Epiphyseplatte mit Auflösung der Chondrozyten, ein Beweis für die Knochenresorption, und eine Verdickung der Knochenhaut aufgrund wachsenden Bindegewebes.

Bei der Gruppe mit niedriger Dosis bestanden die

cämie auftritt, verschwindet diese wieder nach 2 bis 7 Tagen). Mit radioaktiv markiertem Material wurde für 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> eine Halbwertszeit ermittelt, die sich, unabhängig von der Dosishöhe, als wesentlich kürzer erwies als diejenige, die früher für D<sub>3</sub> bzw. 25-(OH)-D<sub>3</sub> bestimmt wurde: 50 % des markierten 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> war nach spätestens 8 Minuten aus dem Plasmapool entfernt, 4 Stunden nach Applikation waren nur noch 10 bis 16 % vorhanden. 10 bis 15 % wurden innerhalb der ersten 2 Tage im Urin ausgeschieden, danach war die tägliche Ausscheidung unbedeutend. Aber bis zum 6. Tag tauchten 36 bis 64 % der Dosis im Stuhl wieder auf.

Veränderungen lediglich in einer leichten, herdförmigen Verkalkung und leichten Knochenveränderungen begrenzter Bedeutung.

##### Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxische Untersuchungen an Tieren haben zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt, und es existieren keine kontrollierten Humanstudien über den Einfluss von exogen zugeführtem Calcitriol auf die Schwangerschaft und die fetale Entwicklung; siehe Abschnitt 5 „Gegenanzeigen“.

#### 13.3 Pharmakokinetik

Das pharmakologische Profil von Calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) wurde häufig durch Messung seiner Wirkung auf die Calciumspiegel untersucht. Vergleichende Untersuchungen von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> und seiner Vorstufe 25-(OH)-D<sub>3</sub> auf Calciumresorption und -ausscheidung beim Menschen belegen die Vorteile von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>: Wirksamkeit in mehrfach niedrigeren Dosen, kürzere Wirkungs-dauer (pharmakologische Wirksamkeit einer verabreichten Dosis: 3 bis 5 Tage, falls eine Hypercal-

Beim Gesunden wird Vitamin D<sub>3</sub> in der Leber zunächst in 25-(OH)-D<sub>3</sub> und anschließend in der Niere zum aktiven Metaboliten 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Calcitriol) umgewandelt. Nachgewiesen wurde eine endogene renale Bildung des 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> von ca.

0,8 - 2,3 mmol/Tag (0,3 - 1,0 µg/Tag); dies entspricht etwa der Tagesdosis von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Calcitriol), die bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz substituiert werden muss.

#### 13.4 Bioverfügbarkeit

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

#### 14. Sonstige Hinweise

Keine.

#### 15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

*Rocaltrol 0,25 µg*

*(Frankreich I)*

Nicht über +25 °C aufbewahren!

Im Originalkarton aufbewahren!

*Rocaltrol 0,25 µg, Rocaltrol 0,5 µg*

*(Österreich/ Spanien/ Großbritannien/ Frankreich*

*II)*

Nicht über +25 °C aufbewahren!

Im Originalkarton aufbewahren!

Wegen der Verwendung eines natürlichen Farbstoffes können sich die Kapseln entfärben. Dies hat keinen Einfluss auf die Qualität des Produktes.

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

*Rocaltrol 0,25 µg (rot-weiße Kapseln):*

20 Kapseln

100 Kapseln

*Rocaltrol 0,5 µg (rote Kapseln):*

20 Kapseln

100 Kapseln

**18. Stand der Information**

November 2001

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

*Mitvertrieb:*

MTK-PHARMA Vertriebs-GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig