

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 0,625 mg Colecalciferol (entsprechend 25.000 I.E. Vitamin D₃)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transparente Hartgelatinekapselform, die ein klares, gelbliches Öl enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Anfangsbehandlung von symptomatischem Vitamin D Mangel bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis ist 1 Kapsel (25.000 I.E.) pro Woche.

Nach einem Monat sollte eine niedrigere Dosierung in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel von 25-Hydroxycalciferol (25(OH)D), von der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung, in Betracht gezogen werden.

Alternativ können nationale Empfehlungen zur Behandlung von Vitamin D Mangelzuständen befolgt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/ Hypercalcämie

Im Falle einer Hypercalcämie oder von Anzeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion muss die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Es empfiehlt sich, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen, wenn der Calciumgehalt im Harn 7.5 mmol/24 h (300 mg/24 h) überschreitet.

Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln ist bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten ganz (nicht zerkaut) mit Wasser, vorzugsweise zusammen mit der Hauptmahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Siehe Abschnitt 6.1)
- Hypercalcämie und/oder Hypercalciurie
- Nephrolithiasis
- Schwer eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypervitaminose D

- Pseudohypoparathyroidismus, da der Vitamin D Bedarf durch die phasenweise normale Vitamin D Empfindlichkeit herabgesetzt sein kann, mit dem Risiko einer lang andauernden Überdosierung. Hierzu stehen leichter steuerbare Vitamin D-Derivate zur Verfügung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hoch konzentrierte Vitamin D₃ Lösungen können bei Dosierungsfehlern leicht Intoxikationen verursachen.

Über schwere Hypercalcämie Fälle nach hoher Initialdosierung von Vitamin D wurden berichtet.

Während einer Behandlung mit Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln, sollten die Calcium-Spiegel im Serum und Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serum creatinins überprüft werden. Diese Überprüfung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika. Im Falle von Hypercalcämie oder Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion muss die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Es empfiehlt sich, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen, wenn der Calciumgehalt im Harn 7.5 mmol/24 h (300 mg/24 h) überschreitet.

Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln sollte bei Patienten mit gestörter renaler Calcium- und Phosphatausscheidung, bei Behandlung mit Benzothiadiazin-Derivaten und bei immobilisierten Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (Risiko der Hypercalcämie, Hypercalciurie). Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel in Plasma und Urin überwacht werden.

Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln darf bei Patienten, die an einer Sarkoidose leiden, nur mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer verstärkten Umwandlung von Vitamin D in seinen aktiven Metaboliten besteht. Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel in Plasma und Urin überwacht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die mit Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln behandelt werden, sollte die Wirkung auf den Calcium- und Phosphathaushalt überwacht werden.

Zur Vermeidung von Überdosierung von Vitamin D sollten andere Vitamin D- haltige Quellen wie Arzneimittel, Lebensmittel, Vitamin D angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel berücksichtigt werden, wenn Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln verordnet wird. Zusätzliche Verabreichungen von Vitamin D oder Calcium sollten nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen. In solchen Fällen müssen die Calciumspiegel im Serum und Urin überwacht werden.

Es wurde berichtet, dass eine orale hoch dosierte Vitamin D-Applikation (500.000 I.E. pro Jahr als Bolusapplikation) bei älteren Personen zu einem höheren Risiko von Frakturen, besonders in den ersten 3 Monaten nach Applikation, führte.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytoin oder Barbiturate können die Wirkung von Vitamin D vermindern.

Thiazid-Diuretika können durch die Verringerung der renalen Calciumausscheidung zur Hypercalcämie führen. Die Calciumspiegel im Plasma und im Urin sollten daher während einer Langzeittherapie überwacht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Glucocorticoiden kann die Wirkung von Vitamin D vermindern. Die Toxizität von Herzglykosiden kann infolge einer Erhöhung der Calciumspiegel während der Behandlung mit Vitamin D zunehmen (Risiko für Herzrhythmusstörungen). Bei diesen Patienten sollten Kontrollen des EKGs und der Calciumspiegel im Plasma und im Urin durchgeführt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauschharzen wie Cholestyramin oder mit Laxantien wie Paraffinöl kann die Absorption von Vitamin D aus dem Magen-Darm-Trakt reduzieren.

Der zytotoxische Wirkstoff Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D durch Hemmung der Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D zu 1,25-Hydroxy-Vitamin D durch das Nierenenzym 25-Hydroxy-Vitamin D-1-Hydroxylase.

Rifampicin kann die Wirkung von Colecalciferol reduzieren, infolge von Induktion der Leberenzyme.

Isoniazid kann die Wirkung von Colecalciferol reduzieren, infolge einer Hemmung der metabolischen Aktivierung von Colecalciferol.

Kombinationen von Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln mit Metaboliten oder Analoga von Vitamin D sind zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit wird dieses hoch dosierte Arzneimittel nicht empfohlen. Niedriger dosierte Arzneimittel sind anzuwenden.

Schwangerschaft

Vitamin D-Mangel ist schädlich für Mutter und Kind. Hohe Vitamin D Dosen haben im Tierversuch (Siehe Abschnitt 5.3) teratogene Wirkung gezeigt.

Überdosierungen von Vitamin D in der Schwangerschaft müssen vermieden werden, da eine lang anhaltende Hypercalcämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supraaortalen Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Falls ein Vitamin D-Mangel vorliegt, hängt die empfohlene Dosis von den nationalen Richtlinien ab.

Die maximale Dosis sollte jedoch 4000 I.E./Tag nicht überschreiten.

Die Behandlung von Schwangeren mit hohen Dosen Vitamin D wird nicht empfohlen.

Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln



Stillzeit

Vitamin D und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch über. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn dem Kind zusätzlich Vitamin D verabreicht wird. Die Behandlung mit hohen Dosen Vitamin D in der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Nebenwirkungen auf die Fertilität sind bei normalen endogenen Vitamin D-Spiegeln nicht zu erwarten.

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

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Decurol 25.000 I.E., Hartkapseln auf die Verkehrstüchtigkeit vor.

Der Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit ist jedoch unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Colecalciferol kann folgende Nebenwirkungen, besonders bei Überdosierung verursachen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (kann nicht abgeschätzt werden da keine Daten vorliegen).

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nicht bekannt, da keine größeren klinischen Studien durchgeführt wurden, die eine Abschätzung der Häufigkeiten ermöglichen.

Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt (kann nicht aus vorliegenden Daten geschätzt werden): Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Larynxödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt (kann nicht aus vorliegenden Daten geschätzt werden):

Hypercalcämie, Hypercalciurie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt (kann nicht aus vorliegenden Daten geschätzt werden):

Verstopfung, Flatulenz, Übelkeit, Bauchschmerzen, Magenschmerzen, Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt (kann nicht aus vorliegenden Daten geschätzt werden):

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Ausschlag, Urtikaria

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

Symptome einer der Überdosierung

Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Colecalciferol (Vitamin D₃) besitzen nur eine relativ geringe therapeutische Breite. Bei Erwachsenen mit normaler Funktion der Nebenschilddrüsen liegt die Schwelle für Vitamin-D Intoxikationen zwischen 40.000 und 100.000 I.E. pro Tag über 1 bis 2 Monate. Säuglinge und Kleinkinder können schon auf weitaus geringere Konzentrationen empfindlich reagieren. Deshalb wird vor der Einnahme von Vitamin D ohne ärztliche Kontrolle gewarnt.

Bei Überdosierung kommt es neben einem Anstieg von Phosphat im Serum und Harn zum Hypercalcämiesyndrom, später auch hierdurch zur Calciumablagerung in den Geweben und vor allem in der Niere (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose) und den Gefäßen.

Die Symptome einer Intoxikation sind wenig charakteristisch und äußern sich in Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft in Durchfällen, später Obstipation, Appetitverlust, Müdigkeit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche sowie hartnäckiger Schläfrigkeit, Azotämie, Polydipsie und Polyurie, und im Endstadium in Dehydratation.

Typische biochemische Befunde sind Hypercalcämie, Hypercalciurie sowie erhöhte Serumwerte von 25-Hydroxycoleciferol.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Symptome der chronischen Vitamin D Überdosierung können eine forcierte Diurese und die Verabreichung von Glucocorticoiden und Calcitonin erforderlich machen.

Bei Überdosierung sind Maßnahmen zur Behandlung der oft lang anhaltenden und unter Umständen bedrohlichen Hypercalcämie erforderlich.

Als erste Maßnahme ist das Vitamin-D-Präparat abzusetzen; eine Normalisierung der Hypercalcämie infolge einer Vitamin-D-Intoxikation dauert mehrere Wochen.

Abgestuft nach dem Ausmaß der Hypercalcämie können calciumarme bzw. calciumfreie Ernährung, reichliche Flüssigkeitszufuhr, forcierte Diurese mittels Furosemid sowie die Gabe von Glucocorticoiden und Calcitonin eingesetzt werden.

Bei ausreichender Nierenfunktion wirken Infusionen mit isotonomischer NaCl-Lösung (3 bis 6 l in 24 Stunden) mit Zusatz von Furosemid sowie u.U. auch 15 mg Natriumedetat/kg KG/Stunde unter fortlaufender Calcium- und EKG-Kontrolle recht zuverlässig calciumsenkend. Bei Oligo-Anurie ist dagegen eine Hämodialysetherapie (Calcium-freies Dialysat) indiziert.

Ein spezielles Antidot existiert nicht.

Es empfiehlt sich, Patienten unter Dauertherapie mit höheren Vitamin-D-Dosen auf die Symptome einer möglichen Überdosierung (Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft Durchfälle, später Obstipation, Anorexie, Müdigkeit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, hartnäckige Schläfrigkeit,

Azotämie, Polydipsie und Polyurie) hinzuweisen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga ATC-Code: A11CC05

Colecalciferol (Vitamin D₃) wird unter Einwirkung von UV-Strahlen in der Haut gebildet und in zwei Hydroxylierungsschritten zunächst in der Leber (Position 25) und dann im Nierengewebe (Position 1) in seine biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycoleciferol überführt. 1,25-Dihydroxycoleciferol ist zusammen mit Parathormon und Calcitonin wesentlich an der Regulation des Calcium- und Phosphat-Haushalts beteiligt. Bei einem Mangel an Vitamin D bleibt die Verkalkung des Skeletts aus (Rachitis), oder es kommt zur Knochenentkalkung (Osteomalazie).

Entsprechend der Produktion, physiologischen Regulation und des Wirkungsmechanismus ist Vitamin D₃ als Vorstufe eines Steroidhormons anzusehen. Neben der physiologischen Produktion in der Haut kann Colecalciferol mit der Nahrung oder als Pharmakon zugeführt werden. Da auf letzterem Wege die physiologische Produkthemmung der kutanen Vitamin-D-Synthese umgangen wird, sind Überdosierungen und Intoxikationen möglich. Ergocalciferol (Vitamin D₂) wird in Pflanzen gebildet.

Von Menschen wird es wie Colecalciferol metabolisch aktiviert. Es übt qualitativ und quantitativ die gleichen Wirkungen aus.

Der Bedarf für Erwachsene liegt bei 5 µg, entsprechend 200 I.E., pro Tag. Gesunde Erwachsene können ihren Bedarf bei ausreichender Sonnenexposition durch Eigensynthese decken. Die Zufuhr durch Lebensmittel ist nur von untergeordneter Bedeutung, kann jedoch unter kritischen Bedingungen (Klima, Lebensweise) wichtig sein.

Besonders reich an Vitamin D sind Fischleberöl und Fisch, geringe Mengen finden sich in Fleisch, Eigelb, Milch, Milchprodukten und Avocado.

Mangelscheinungen können u. a. bei unreifen Frühgeborenen, bei mehr als sechs Monaten ausschließlich gestillten Säuglingen ohne calciumhaltige Beikost und streng vegetarisch ernährten Kindern auftreten. Ursache für einen selten vorkommenden Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen können ungenügende alimentäre Zufuhr, ungenügende UV-Exposition, Malabsorption und Maldigestion, Leberzirrhose sowie Niereninsuffizienz sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In alimentären Dosen wird Vitamin D aus der Nahrung gemeinsam mit den Nahrungslipiden fast vollständig resorbiert. Höhere Dosen werden mit einer Resorptionsquote von etwa 2/3 aufgenommen. In der Haut wird das Vitamin D unter Einwirkung von UV-Licht aus 7-Dehydrocholesterol synthetisiert. Das Vitamin D gelangt mit Hilfe eines spezifischen Transportproteins in die Leber, wo es durch eine mikrosomale Hydro-

xylase zum 25-Hydroxycolecalciferol metabolisiert wird. Die Ausscheidung von Vitamin D und seinen Metaboliten erfolgt biliär und fäkal.

Vitamin D wird im Fettgewebe gespeichert und hat daher eine lange biologische Halbwertszeit. Nach hohen Vitamin-D-Dosen können die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen im Serum über Monate erhöht sein. Durch Überdosierung hervorgerufene Hypercalcämien können über Wochen anhalten (siehe 4.9 „Symptome einer Überdosierung“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Tieren war Colecalciferol in hohen Dosierungen (4 – 15 fache Humandosis) teratogen. Der Nachwuchs trächtiger Kaninchen zeigte nach Behandlung mit hohen Dosen Vitamin D Läsionen, die anatomisch den supralvalvulären Aortenstenosen ähnlich waren. Der Nachwuchs, der solche Änderungen nicht gezeigt hat, zeigte eine vaskuläre Toxizität, die der von erwachsenen Tieren ähnelte, die unter einer akuten Vitamin D Toxizität litten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

- all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Ph. Eur.)
- Raffiniertes Olivenöl

Kapselhülle:

- Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen

Originalpackungen mit 1, 2, 3, 4 und 12 Hartkapseln.

Klinikpackung mit 48 (4 × 12 und 6 × 8) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

SMB Laboratoires S. A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Brüssel
BELGIEN
Tel. +32 2 4114828
Fax +32 2 4112828

8. ZULASSUNGSNUMMER

85462.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18 Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt