

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colecalciferol acis 20.000 I.E. Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Weichkapsel enthält 500 Mikrogramm Colecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 20.000 I.E. als ölige Lösung von Colecalciferol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Erdnussöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Colecalciferol acis 20.000 I.E. sind hellgelbe, runde, durchsichtige Weichgelatinekapselformen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Anfangsbehandlung von klinisch relevanten Vitamin-D-Mangelzuständen bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis: 1 Weichkapsel wöchentlich (entsprechend 20.000 I.E.)

Nach dem ersten Monat können, abhängig von den gewünschten Serumspiegeln von 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D), der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung, niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden.

Alternativ können nationale Dosierungsempfehlungen zur Behandlung von Vitamin-D-Mangel befolgt werden.

Die Anwendungsdauer ist je nach Entscheidung des Arztes in der Regel auf den ersten Behandlungsmonat begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Colecalciferol acis 20.000 I.E. sollte bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da diese die Weichkapseln möglicherweise nicht schlucken können und daran ersticken könnten. Stattdessen werden Tropfen oder auflösbare Tabletten empfohlen. Auf Grund fehlender Daten zur Dosierung wird die Gabe bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen/ Hyperkalzämie

Im Falle von Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie (über 7,5 mmol entsprechend 300 mg Calcium/24 h) muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3) Bei Anzeichen eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Keine Dosisanpassung notwendig.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen, vorzugsweise zur Hauptmahlzeit des Tages.

Die empfohlene Dauer der Anwendung ist üblicherweise begrenzt auf 4 bis 5 Wochen in Abhängigkeit von der Entscheidung des Arztes.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hyperkalzämie
- Hyperkalzurie
- Hypervitaminose D
- Pseudohypoparathyreoidismus (der Vitamin-D-Bedarf kann durch die phasenweise normale Vitamin-D-Empfindlichkeit herabgesetzt sein, mit dem Risiko einer lang dauernden Überdosierung)
- Nephrokalzinose
- Nierensteine
- schwere Nierenfunktionsstörung
- zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln, welche Vitamin D enthalten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Colecalciferol acis 20.000 I.E. sollte nicht eingenommen werden bei Neigung zur Bildung calciumhaltiger Nierensteine.

Colecalciferol acis 20.000 I.E. sollte bei Patienten mit gestörter renaler Funktion, bei Behandlung mit Benzothiadiazin-Derivaten und bei immobilisierten Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (Risiko der Hyperkalzämie, Hyperkalzurie). Bei diesen Patienten sollten die Calcium- und Phosphat Spiegel überwacht werden. Das Risiko von Weichteilverkalkungen sollte beachtet werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Colecalciferol acis 20.000 I.E. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Colecalciferol acis 20.000 I.E. sollte bei Patienten, die unter 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.

Während einer Behandlung mit Dosen, die 1.000 I.E. täglich übersteigen, müssen die Calciumspiegel im Serum und im Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serumkreatinins überprüft werden. Diese Überprüfung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika (siehe Abschnitt 4.5). Dies trifft auch für Patienten zu, die zur Bildung calciumhaltiger Nierensteine neigen.

Für bestimmte Patienten sollte die Notwendigkeit zusätzlicher Calciumsupplementierung in Betracht gezogen werden. Calciumpräparate sollten unter engmaschiger medizinischer Überwachung gegeben werden, um Hyperkalzämien zu vermeiden.

Vor dem Beginn einer Vitamin-D-Therapie sollte der Vitamin-D-Status des Patienten sorgfältig vom Arzt überprüft werden. Dabei

sollten auch Lebensmittel, welche mit Vitamin D angereichert sind, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antiepileptika und Barbiturate

Die gleichzeitige Anwendung von Antiepileptika (wie z. B. Phenytoin) oder Barbituraten (und möglicherweise anderer Leberenzym-induzierender Mittel) kann die Wirkung von Vitamin D durch metabolische Inaktivierung beeinträchtigen.

Rifampicin

Rifampicin kann die Wirksamkeit von Vitamin D durch hepatische Enzyminduktion reduzieren.

Isoniazid

Isoniazid kann die Wirksamkeit von Vitamin D durch Blockierung der metabolischen Aktivierung des Colecalciferol reduzieren.

Ionenaustauscher, Laxantien, Orlistat

Arzneimittel, die zu einer verringerten Fettaufnahme führen (z. B. Orlistat, flüssiges Paraffin oder Colestyramin), können die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

Actinomycin und Imidazole

Das Zytostatikum Actinomycin sowie die antifungalen Imidazole beeinträchtigen die Vitamin-D-Wirkung durch Hemmung des Nierenenzym 25-Hydroxyvitamin-D-1-hydroxylase, das die Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol katalysiert.

Glukokortikoide

Aufgrund einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D kann die Wirkung von Vitamin D beeinträchtigt sein.

Thiazid-Diuretika

Die gleichzeitige Gabe von Benzothiadiazin-Derivaten (Thiazid-Diuretika) erhöht das Risiko einer Hyperkalzämie aufgrund der Verringerung der renalen Calciumausscheidung. Die Calciumspiegel im Plasma und im Urin sollten daher überwacht werden.

Vitamin-D-Metabolite oder Analoga

Die Kombination von Colecalciferol acis 20.000 I.E. mit Vitamin-D-Metaboliten oder -Analoga ist zu vermeiden.

Herzglykoside

Die orale Gabe von Vitamin D kann die Wirksamkeit und Toxizität von Digitalis infolge einer Erhöhung der Calciumspiegel verstärken (Risiko für Herzrhythmusstörungen). Patienten sollten hinsichtlich EKG und Calciumspiegel im Plasma und im Urin überwacht werden sowie gegebenenfalls hinsichtlich Digoxin- oder Digitoxin-Plasmaspiegeln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird dieses hochdosierte Produkt nicht empfohlen und es sollte ein niedriger dosiertes Produkt verwendet werden. Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine aus-

reichende Vitamin-D-Zufuhr notwendig. Die empfohlene tägliche Zufuhrmenge für Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit gemäß den nationalen Richtlinien beträgt nur etwa 600 I.E.

Schwangerschaft

Eine Überdosierung von Vitamin D muss während der Schwangerschaft vermieden werden, da eine anhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Behinderung, supraaortalen Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann. Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Einnahme 4000 I.E. Vitamin D nicht überschreiten. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Hochdosiertes Vitamin D sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Vitamin D und seine Metabolite gehen in die Muttermilch über. Wenn eine Behandlung mit Colecalciferol acis 20.000 I.E. während der Stillzeit klinisch indiziert ist, sollte dies bei der zusätzlichen Vitamin-D-Verabreichung des Kindes berücksichtigt werden.

Fertilität

Bei normalen endogenen Vitamin-D-Spiegeln sind keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit zu erwarten. Die Auswirkungen hoher Vitamin-D-Dosen auf die Fruchtbarkeit sind unbekannt.

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

Colecalciferol acis 20.000 I.E. hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgelistet nach Organklasse und Häufigkeit.

Siehe Tabelle

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 Überdosierung

Akute und chronische Überdosierung von Vitamin D₃ kann zu Hyperkalzämie führen, die persistieren und möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Die Symptome sind uncharakteristisch und können Herzrhythmusstörungen, Durst, Dehydratation, Adynamie und Bewusstseinsstörungen einschließen. Darüber hinaus kann eine chronische Überdosierung zu Calciumablagerungen in Gefäßen und Geweben führen.

Organklasse (MedDRA)	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Erdnussöl kann allergische Reaktionen hervorrufen.	Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem oder Larynxödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie und Hyperkalzurie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Obstipation, Flatulenz, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	

Bei Überdosierung kommt es neben einem Anstieg von Phosphor im Serum und Harn zum Hyperkalzämiesyndrom, später auch zu Calciumablagerungen in den Geweben und vor allem in der Niere (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Nierenversagen) und Gefäßen.

Die Symptome einer Intoxikation sind wenig charakteristisch und äußern sich in Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft Diarrhö, später Obstipation, Anorexie, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche sowie anhaltende Schläfrigkeit, Arrhythmie, Azotämie, Polydipsie und Polyurie und (im präterminalen Stadium) Exsikkose. Typische biochemische Befunde sind Hyperkalzämie, Hyperkalzurie sowie erhöhte Serumwerte für 25-Hydroxycalciferol.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Symptome einer chronischen Überdosierung von Vitamin D können eine forcierte Diurese sowie die Gabe von Glukokortikoiden und Calcitonin erforderlich machen.

Bei Überdosierung sind Maßnahmen zur Behandlung der oft lang dauernden und unter Umständen lebensbedrohlichen Hyperkalzämie erforderlich.

Als erste Maßnahme ist das Vitamin-D-Präparat abzusetzen; eine Hyperkalzämie infolge einer Vitamin-D-Intoxikation normalisiert sich erst nach mehreren Wochen.

Je nach Ausmaß der Hyperkalzämie können calciumarme bzw. calciumfreie Ernährung, reichliche Flüssigkeitszufuhr, forcierte Diurese mittels Furosemid sowie die Gabe von Glukokortikoiden und Calcitonin eingesetzt werden.

Bei ausreichender Nierenfunktion wirken Infusionen mit isotonomischer NaCl-Lösung (3–6 l in 24 Stunden) – mit Zusatz von Furosemid sowie unter Umständen auch 15 mg Natriumedetat/kg KG/Std, 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 Diar-

rhö, später Obstipation, Anorexie, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, 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 aus 7-Dehydrocholesterol gebildet und in zwei Hydroxylierungsschritten zunächst in der Leber (Position 25) und dann im Nierengewebe (Position 1) in seine biologisch aktive Form (1,25-Dihydroxy-Colecalciferol) überführt.

1,25-Dihydroxy-Colecalciferol ist zusammen mit Parathormon und Calcitonin wesentlich an der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts beteiligt. In biologisch aktiver Form stimuliert Vitamin D₃ die intestinale Calciumresorption, den Einbau von Calcium in das Osteoid und die Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe. Im Dünndarm fördert es die schnelle und die verzögerte Calciumaufnahme. Außerdem wird der passive und aktive Transport von Phosphat angeregt. In der Niere wird die Ausscheidung von Calcium und Phosphat durch die Förderung der tubulären Rückresorption gehemmt. Die Produktion von Parathormon (PTH) in den Nebenschilddrüsen wird direkt von der biologisch aktiven Form des Colecalciferol gehemmt. Die PTH-Sekretion wird zusätzlich durch die erhöhte Calciumaufnahme im Dünndarm unter dem Einfluss von biologisch aktiven Vitamin D₃ gehemmt.

Hinsichtlich Produktion, physiologischer Regulation und Wirkungsmechanismus ist das sogenannte 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.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Der Vitamin-D-Bedarf für Erwachsene liegt bei 20 µg, entsprechend 800 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.

Ursache für einen selten vorkommenden Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen können ungenügende alimentäre Zufuhr, ungenügende UV-Exposition, Malabsorption und Maldigestion, Leberzirrhose sowie Niereninsuffizienz sein.

Bei einem Mangel an Vitamin D bleibt die Verkalkung des Skeletts aus (Rachitis), oder es kommt zur Knochenentkalkung (Osteomalazie). Calcium- und/oder Vitamin-D-Mangel induzieren eine reversible vermehrte Sekretion von Parathormon. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus bewirkt einen vermehrten Knochenumsatz, der zu Knochenbrüchigkeit und Frakturen führen kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In alimentären Dosen wird das Vitamin D aus der Nahrung gemeinsam mit den Nahrungslipiden und Gallensäuren fast vollständig resorbiert. Daher empfiehlt sich die Einnahme mit der Hauptmahlzeit des Tages.

Verteilung und Biotransformation

In der Leber wird Colecalciferol durch mikrosomale Hydroxylase zu 25-Hydroxy-Colecalciferol metabolisiert. Danach erfolgt in der Niere die Umwandlung zu 1,25-Dihydroxy-Colecalciferol, der biologisch aktiven Form. Die maximale Serumkonzentration der primären Speicherform, 25(OH)D₃, wird nach einmaliger oraler Gabe von Colecalciferol nach ca. einer Woche erreicht. 25(OH)D₃ wird dann langsam, mit einer ungefähren Serum-Halbwertszeit von 50 Tagen, eliminiert. Nach Gabe hoher Vitamin-D-Dosen können die 25 Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen im Serum über Monate erhöht sein. Durch Überdosierung hervorgerufene Hyperkalzämien können über Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.9).

Elimination

Die Metabolite zirkulieren im Blut an spezifisches α-Globulin gebunden und werden überwiegend biliär/fäkal ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde eine um 57 % erniedrigte metabolische Clearance im Vergleich zu gesunden Probanden berichtet.

Verringerte Vitamin-D-Aufnahme und verstärkte Ausscheidung treten bei Patienten mit Malabsorption auf.

Übergewichtige Personen können Vitamin-D-Spiegel schlechter durch Sonnenexposition aufrechterhalten und benötigen wahrscheinlich höhere Dosen Vitamin D₃ um Defizite auszugleichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nicht-klinischen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden toxische Effekte nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, was darauf hindeutet, dass eine solche Toxizität wahrscheinlich nur bei chronischer Überdosierung und daraus resultierender Hyperkalzämie auftritt. Bei Dosen, die weit über dem therapeutischen Bereich des Menschen liegen, wurde in Tierversuchen Teratogenität beobachtet. Normale endogene Spiegel von Colecalciferol haben keinmutagenes (negativ im Ames-Test) und karzinogenes Potential.

Zusätzlich zu den Angaben in anderen Teilen der Fachinformation liegen keine weiteren Informationen vor, die für die Sicherheitsbewertung relevant sind

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Erdnussöl
Gelatine
Glycerol 85 %
Mittelkettige Triglyceride
Gereinigtes Wasser
All-rac-α-Tocopherol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Braunglasflasche: 4 Jahre
Der Inhalt der Braunglasflasche ist nach dem ersten Öffnen der Flasche 24 Monate verwendbar.

Blisterpackung: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Braunglasflasche: Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche
Packung mit 14 Weichkapseln
PVC/PVdC-Aluminium-Bliester
Packung mit 3, 4, 6, 14 und 50 Weichkapseln
Klinikpackung mit 56 (4 x 14) 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 regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089 442324 60
Fax: 089 442324 666

8. ZULASSUNGSNUMMER

98211.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.04.2017/31.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt