

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colecalciferol-ratiopharm 25.000 I. E. Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Colecalciferol-ratiopharm 25.000 I. E. Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 0,625 mg Colecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 25.000 I. E.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Die Weichkapseln können Spuren von (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Soja enthalten (kann Sojaöl enthalten).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Gelbe, opake, ovale Weichgelatinekapselform mit den Abmessungen von ca. 9 mm x 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Initialbehandlung eines klinisch relevanten Vitamin-D-Mangels bei Erwachsenen (Serumspiegel < 25 nmol/l [< 10 ng/ml]).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell vom behandelnden Arzt festzulegen, je nach Bedarf der notwendigen Vitamin-D-Ergänzung. Die Dosis ist in Abhängigkeit von den gewünschten Serumwerten von 25-Hydroxycolecalciferol (25[OH]D), der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen der Patienten auf die Behandlung anzupassen.

Dosierungsempfehlung:

25.000 I. E. pro Woche.

Nach dem ersten Monat können niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden.

Nach dieser Initialbehandlung kann eine Erhaltungstherapie mit einer vom behandelnden Arzt individuell festgelegten Dosis erforderlich sein.

Alternativ kann auch nationalen Empfehlungen zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels gefolgt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Colecalciferol-ratiopharm darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Colecalciferol-ratiopharm wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Den Patienten sollte angeraten werden, Colecalciferol-ratiopharm vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie
- Nephrolithiasis
- Nephrokalzinose
- Schwere Nierenfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sarkoidose

Colecalciferol sollte bei Patienten, die unter Sarkoidose leiden, nur mit Vorsicht verordnet werden, da das Risiko einer verstärkten Umwandlung von Vitamin D3 in seinen aktiven Metaboliten besteht. Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel in Serum und Urin überwacht werden.

Überwachung der Calciumspiegel

Während der Behandlung mit Colecalciferol sollten die Calciumspiegel im Serum und die Calciumausscheidung im Urin kontrolliert und die Nierenfunktion über Messungen des Serumkreatinins überwacht werden. Die Überwachung ist insbesondere bei älteren Patienten wichtig, die gleichzeitig Herzglykoside oder Diuretika einnehmen, und bei Patienten mit einer Neigung zur Bildung von Nierensteinen. Im Falle einer Hyperkalzurie (über 300 mg [7,5 mmol]/24 Stunden) muss die Behandlung abgebrochen werden. Gibt es Anzeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Colecalciferol sollte bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion vorsichtig angewendet werden und die Auswirkung auf die Calcium- und Phosphat-Werte überwacht werden. Das Risiko einer Kalkablagerung im Weichteilgewebe sollte berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Colecalciferol-ratiopharm kontraindiziert.

Weitere Vitamin-D-Einnahme

Die Menge an Vitamin D in Colecalciferol-ratiopharm sollte berücksichtigt werden, wenn andere Vitamin-D-Metabolite oder -Analoga verschrieben werden oder Vitamin D enthaltende Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden. Zusätzliche Dosen von Vitamin D sollten unter strenger medizinischer Überwachung eingenommen werden. In solchen Fällen müssen die Calciumwerte im Serum und die Calciumausscheidung im Urin häufig kontrolliert werden.

Pseudohypoparathyreoidismus

Colecalciferol sollte nicht eingenommen werden, wenn ein Pseudohypoparathyreoidismus vorliegt (der Bedarf an Vitamin D kann durch die manchmal normale Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D reduziert sein, mit dem Risiko einer langfristigen Überdosierung). In solchen Fällen stehen besser steuerbare Vitamin-D-Derivate zur Verfügung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digitalis

Eine übermäßige Dosierung von Vitamin D kann zu einer Hyperkalzämie führen, die das Risiko der Digitalis-Toxizität und schwerer Arrhythmien aufgrund der additiven inotropen Wirkung erhöhen kann. Das Elektrokardiogramm (EKG) und der Serumcalciumspiegel der Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel, die die Wirkung von Vitamin D verstärken

Thiaziddiuretika

Thiaziddiuretika verringern die Ausscheidung von Calcium in den Urin. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Thiaziddiuretika müssen die Calciumspiegel im Serum überwacht werden, da ein erhöhtes Risiko einer Hyperkalzämie besteht.

Arzneimittel, die die Wirkung von Vitamin D verringern

Phenytoin oder Barbiturate

Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin oder Barbituraten kann wegen der Beschleunigung des Stoffwechsels die Wirkung von Vitamin D vermindern.

Glukokortikoide

Glukokortikoid-Steroide können den Vitamin-D-Stoffwechsel und die Vitamin-D-Ausscheidung erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann es notwendig sein, die Dosis von Colecalciferol zu erhöhen.

Adsorbentien und Laxantien

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin, Orlistat oder mit Laxantien wie Paraffinöl kann die Resorption von Vitamin D im Gastrointestinaltrakt vermindern.

Actinomycin und Imidazole

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

Rifampicin

Rifampicin kann die Wirksamkeit von Colecalciferol durch hepatische Enzyminduktion reduzieren.

Isoniazid

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und der Stillzeit wird dieses hochdosierte Produkt nicht empfohlen, und es sollte ein niedriger dosiertes Arzneimittel verwendet werden.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr erforderlich. Die empfohlene Tagesdosis für Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt nach nationalen Leitlinien nur etwa 600 I. E.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Colecalciferol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Hohe Dosen von Vitamin D haben in tierexperimentellen Studien teratogene Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft muss eine Überdosierung mit Vitamin D vermieden werden, da eine über längere Zeit andauernde Hyperkalzämie zu physischer und mentaler Retardierung, supraavalvulärer Aortenstenose und Retinopathie beim Kind führen kann.

Bei Vitamin-D-Mangel richtet sich die empfohlene Dosis nach den nationalen Leitlinien, die empfohlene Höchstdosis während der Schwangerschaft beträgt jedoch 4.000 I. E./Tag Vitamin D3. Für die Behandlung während der Schwangerschaft mit höheren Dosen wird Colecalciferol-ratiopharm während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Hochdosiertes Vitamin D sollte während der Stillzeit nicht verwendet werden. Vitamin D und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Wenn eine Behandlung mit Vitamin D während der Stillzeit klinisch angezeigt ist, sollte dies bei der zusätzlichen Vitamin-D-Gabe an das Kind berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten für die Wirkung von Colecalciferol auf die Fertilität vor. Bei einem normalen endogenen Vitamin-D-Spiegel sind keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

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

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Colecalciferol auf die Verkehrstüchtigkeit vor. Eine Wirkung auf diese Fähigkeit ist jedoch unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SOC/Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Kehlkopfödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Hyperkalzämie und Hyperkalzurie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten:	Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (aus Soja) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Eine Überdosierung kann zu einer Hypervitaminose D führen. Ein Überschuss an Vitamin D führt zu abnorm hohen Calciumwerten im Blut, die schließlich zu schweren Schäden im Weichteilgewebe und in den Nieren führen können.

Zu den Symptomen einer Hyperkalzämie können Anorexie, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, geistige Störungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine und in schweren Fällen kardiale Arrhythmien gehören. Eine extreme Hyperkalzämie kann zu Koma und Tod führen.

Anhaltend hohe Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden und Weichteilverkalkungen führen.

Behandlung einer Hyperkalzämie: Das Vitamin-D-Präparat ist abzusetzen. Gleichzeitig muss die Einnahme von Thiaziddiuretika, Lithium, Vitamin A und von Herzglykosiden beendet werden. Rehydratation und, je nach Schweregrad, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Kortikosteroiden sollten in Betracht gezogen werden. Die Serumelektrolyte, die Nierenfunktion und die Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen ist eine Überwachung mit EKG und des zentralen Venendrucks erforderlich.

Abhängig vom Ausmaß der Hyperkalzämie und dem Zustand des Patienten (z. B. Oligurie) kann eine Hämodialyse (calciumfreies Dialysat) erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga, Colecalciferol

ATC-Code: A11CC05

In seiner biologisch aktiven Form stimuliert Vitamin D₃ die Calciumresorption, den Einbau von Calcium in das Osteoid und die Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe. Im Dünndarm fördert es eine schnelle und verzögerte Resorption von Calcium. Der passive und aktive Transport von Phosphat wird ebenfalls stimuliert. In der Niere hemmt es die Ausscheidung von Calcium und Phosphat durch die Förderung der tubulären Rückresorption. Die Bildung von Parathormon (PTH) in den Nebenschilddrüsen wird durch die biologisch aktive Form von Vitamin D₃ direkt gehemmt. Außerdem wird die PTH-Sekretion durch die erhöhte Calciumaufnahme im Dünndarm unter dem Einfluss von biologisch aktivem Vitamin D₃ gehemmt.

Zu den weiteren Funktionen des biologisch aktiven Vitamin D₃ gehören die Wirkung auf die Zelldifferenzierung und die antiproliferative Wirkung in verschiedenen Zelltypen wie Knochenmark (Osteoklasten-Vorläufer und Lymphozyten), Zellen des Immunsystems, Haut-, Brust- und Prostataepithelzellen, Muskeln und Darm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vitamin D wird gut im Dünndarm resorbiert.

Verteilung und Biotransformation

Colecalciferol und seine Metaboliten zirkulieren im Blut und sind an ein spezifisches Globulin gebunden. Es wird in der Leber zu 25-Hydroxycolecalciferol hydroxyliert und erfährt dann in der Niere eine weitere Hydroxylierung zu dem aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycolecalciferol, der die Calcium-Resorption erhöht. Vitamin D, das nicht metabolisiert wird, wird im Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Colecalciferol und seine Metaboliten werden hauptsächlich in der Galle und den Fäzes ausgeschieden.

Elimination

Vitamin D wird hauptsächlich in der Galle und den Fäzes ausgeschieden, zu einem kleinen Prozentsatz auch im Urin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden Wirkungen nur bei hohen Dosen beobachtet. Bei sehr hohen Dosen wurde in tierexperimentellen Studien Teratogenität beobachtet. Normale endogene Konzentrationen von Colecalciferol haben keine potenziell mutagene Wirkung (negativ im Ames-Test). Tests zur karzinogenen Wirkung wurden nicht durchgeführt.

Darüber hinaus gibt es keine Informationen, die für die Sicherheitsbewertung von Bedeutung sind und über die Angaben in anderen Teilen der Fachinformation hinausgehen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.9).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mittelkettige Triglyceride

all-rac- α -Tocopherol (E 307)

Kapselhülle:

Gelatine (E 441)

Glycerol (E 422)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Gereinigtes Wasser

Spuren von: mittelkettigen Triglyceriden, (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Ethanol, Glycerol(mono/di)speisefettsäureester (aus Sonnenblumenkernöl), Ölsäure [pflanzlich], Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.) und *all-rac- α* -Tocopherol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen (250 μ m / 90 g/m² // 20 μ m) mit 1, 2, 3, 4 und 6 Weichkapseln, Einzeldosis-Blisterpackungen mit 3 x 1, 4 x 1 und 6 x 1 Weichkapsel und Klinikpackungen mit 12 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005305.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig