



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-0
FAX	+49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL	poststelle@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

ZULASSUNGSBESCHEID

für ein Fertigarzneimittel zur Anwendung am Menschen

Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der Angaben des Antragstellers wird gemäß § 25 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445) in der geltenden Fassung folgende Zulassung erteilt:

Zulassungsnummer:

99970.00.00

Bezeichnung des Arzneimittels:

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Stärke:

10.000 I.E./ml

Darreichungsform:

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

Inhaber der Zulassung:

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Meucci, 36
56121-Ospedaletto, Pisa
Italien

Hersteller:

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Antonio Meucci, 36
56121 Ospedaletto Pisa (PI)
Italien

Hersteller des Arzneimittels und Betriebsstätten**1. Hersteller des Arzneimittels und Betriebsstätte:**

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Antonio Meucci, 36
56121 Ospedaletto Pisa (PI)
Italien

2. Hersteller des Arzneimittels:

Silvano Chiapparoli Logistica S.p.A.
Via Autosole, 7
20077 Cerro al Lambro (MI)
Italien

Betriebsstätte:

Silvano Chiapparoli Logistica S.p.A.
Via delle Industrie Snc
26814 Livraga (LO)
Italien

Wirkstoffhersteller und Betriebsstätten**1. Wirkstoffhersteller:**

DSM Nutritional Products Ltd
Wurmisweg 576
4303 Kaiseraugst
Schweiz

Betriebsstätte für das Colecalciferol-Zwischenprodukt:

DSM Nutritional Products GmbH
Emil-Barrell-Strasse 3
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Betriebsstätte für Colecalciferol, kristallin:

DSM Nutritional Products France SAS
1 Boulevard D'Alsace
68128 Village Neuf
Frankreich

2. Wirkstoffhersteller:

Fermenta Biotech Limited
DIL Complex, Ghodbunder Road,
Majiwada,
400610 Thane (W)
Indien

Betriebsstätte:

Fermenta Biotech Limited
Village: Takoli
District: Mandi
175 121 Nagwain, Himachal Pradesh
Indien

Zusammensetzung:

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 50 Tropfen) enthält:

Wirkstoff:

Colecalciferol (Vitamin D ₃ , entsprechend 10.000 I.E.)	0,25 mg
--	---------

Sonstiger Bestandteil:

Raffiniertes Olivenöl	1,00 ml
-----------------------	---------

Anwendungsgebiete:

Zur Prävention und Behandlung von Vitamin D-Mangel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem identifizierten Risiko.

Zur unterstützenden Behandlung bei Osteoporose bei Patienten mit Vitamin D-Mangel oder einem Risiko für Vitamin D-Mangel.

ATC-Code:

siehe 5.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Dauer der Haltbarkeit:

siehe 6.3 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

nach Anbruch:

siehe 6.3 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Aufbewahrung/Lagerung:

siehe 6.4 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

nach Anbruch:

siehe 6.3 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Art / Material des Behältnisses

für unten aufgeführte Packungsgrößen siehe 6.5 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Packungsgröße:

siehe 6.5 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Verkaufsabgrenzung:

Verschreibungspflichtig

Zum Zulassungsbescheid gehören folgende Anlagen:

Anlage 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Anlage 2: Wortlaut der für das Behältnis und die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben

Anlage 3: Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

Anlage 4: Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Hinweise zu Anlage 1 und folgende:

Die in den Textentwürfen mit [...] gekennzeichneten Stellen sind durch konkrete Angaben für das Arzneimittel zu ersetzen.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

53175 Bonn, den

Im Auftrag

Prof. Dr. Werner Knöss

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (50 Tropfen) enthält: 0,25 mg Colecalciferol (Vitamin D₃), entsprechend 10.000 I.E.

1 Tropfen enthält 200 I.E. Colecalciferol (Vitamin D₃), 0,005 mg entsprechend.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare und farblose bis grünlich-gelbe, ölige Lösung ohne sichtbare feste Partikel bzw. Niederschlag.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prävention und Behandlung von Vitamin D-Mangel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem identifizierten Risiko.

Zur unterstützenden Behandlung bei Osteoporose bei Patienten mit Vitamin D-Mangel oder einem Risiko für Vitamin D-Mangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Prävention von Vitamin D-Mangel und als Zusatz zu einer Osteoporosetherapie:

Die empfohlene Dosis ist 3-4 Tropfen (600-800 I.E.) pro Tag.

Behandlung von Vitamin D-Mangel:

4 Tropfen (800 I.E.) pro Tag. Höhere Dosen sollten abhängig von den gewünschten 25-Hydroxycoleciferol(25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden.

Die Tagesdosis sollte 4.000 I.E. nicht überschreiten (20 Tropfen pro Tag).

Kinder und Jugendliche

Prävention:

Zur Vorbeugung bei Kindern (0-11 Jahre) mit einem identifizierten Risiko beträgt die empfohlene Dosis 2 Tropfen (400 I.E.) pro Tag.

Zur Vorbeugung bei Jugendlichen (12-18 Jahre) mit einem identifizierten Risiko beträgt die empfohlene Dosis 3-4 Tropfen (600-800 I.E.) pro Tag.

Behandlung von Mangelerkrankung bei Kindern und Jugendlichen:

Die Dosis sollte abhängig von den gewünschten 25-Hydroxycoleciferol(25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden.

Die tägliche Dosis sollte 1.000 I.E. pro Tag für Säuglinge unter 1 Jahr, 2.000 I.E. pro Tag für Kinder zwischen 1-10 Jahre und 4.000 I.E. pro Tag für Jugendliche nicht überschreiten.

Alternativ können die nationalen Dosierungsempfehlungen zur Vorbeugung und Behandlung von Vitamin- D-Mangel eingehalten werden.

- *Besondere Patientengruppen*
- *Dosis bei eingeschränkter Leberfunktion*
Eine Anpassung ist nicht erforderlich.
- *Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion*
Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung: eine spezifische Anpassung ist nicht erforderlich.

Colecalciferol darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

- *Dosis bei Schwangerschaft*
Die empfohlene Dosis für Schwangere ist 400 I.E./Tag (2 Tropfen). Nach Bestätigung einer Vitamin-D₃-Mangelerkrankung können jedoch höhere Dosen erforderlich sein (bis zu 2.000 I.E./Tag – 10 Tropfen).
- *Sonstige Erkrankungen:* Bei übergewichtigen Patienten, Patienten mit Malabsorptionssyndromen und Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden,

die den Vitamin D₃-Metabolismus beeinflussen, sind höhere Dosen bei der Behandlung und Prävention von Vitamin D₃-Mangel (2-3 Mal höher) erforderlich.

Art der Anwendung

Den Patienten sollte angeraten werden, THORENS vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften – „Resorption“).

Das Produkt sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

THORENS schmeckt nach Olivenöl. THORENS kann ohne Nahrung eingenommen werden, oder, um die Einnahme zu erleichtern, kann es auch kurz vor der Einnahme mit einem Löffel voll oder einer kleinen Menge kalter oder lauwarmer Nahrung gemischt werden. Der Patient sollte darauf achten, die gesamte Dosis einzunehmen.

Bei Kindern kann THORENS mit einer kleinen Menge von Kindernahrung, Joghurt, Milch, Käse oder anderen Milchprodukten gemischt werden. Die Eltern sollten darauf hingewiesen werden, das Arzneimittel nicht in eine Flasche mit Milch oder einen Behälter mit weicher Kindernahrung zu geben, für den Fall, dass das Kind nicht alles trinkt/isst, und so nicht die volle Dosis erhält. Die Eltern müssen darauf achten, dass ihr Kind seine volle Dosis nimmt. Kinder, die nicht mehr gestillt werden, sollten die vorgeschriebene Dosis zusammen mit einer größeren Mahlzeit erhalten.

Siehe auch Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Colecalciferol (Vitamin D₃) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hyperkalzämie, Hyperkalziurie

Hypervitaminose D

Nierensteine (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose) bei Patienten mit aktueller chronischer Hyperkalzämie

Schwere Niereninsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin D₃ darf bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nur mit Vorsicht und unter Überwachung der Calcium- und Phosphatspiegel angewendet werden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile muss berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal verstoffwechselt, weshalb andere Arten von Vitamin D verwendet werden müssen.

Bei Patienten, die wegen kardiovaskulären Erkrankungen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – „Herzglykoside wie Digitalis“), ist Vorsicht geboten.

THORENS 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.

Für die Gesamtdosis von Vitamin D₃ müssen andere Vitamin D₃-haltige Arzneimittel, mit Vitamin D₃ angereicherte Lebensmittel, mit Vitamin D₃ angereicherte Milch und die Sonnenlichtexposition des Patienten berücksichtigt werden.

Es gibt keine eindeutigen Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D₃-Substitution und Nierensteinen, aber das Risiko ist plausibel, vor allem im Rahmen der begleitenden Calcium-Substitution. Die Notwendigkeit für zusätzliche Calcium-Substitution sollte für einzelne Patienten in Betracht gezogen werden. Die Gabe von Calciumpräparaten sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Während einer Langzeitbehandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 1000 I.E. Vitamin D₃ müssen die Serum-Calciumspiegel überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin) oder Barbituraten (und möglicherweise auch anderen Arzneimitteln, die hepatische Enzyme induzieren) kann die Wirkung von Vitamin D₃ durch metabolische Inaktivierung reduzieren.

In Fällen einer Behandlung mit Thiaziddiuretika, welche die renale Calciumausscheidung verringern, wird die Überwachung der Serum-Calciumspiegel empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden kann die Wirkung von Vitamin D₃ vermindern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digitalis-haltigen Arzneimitteln und anderen Herzglykosiden kann die Gabe von Vitamin D₃ das Risiko der Digitalis-Toxizität (Arrhythmie) erhöhen. Eine strenge ärztliche Kontrolle ist erforderlich, gegebenenfalls mit Überwachung der Serum-Calciumspiegel und EKG-Überwachung.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin, Colestipolhydrochlorid, Orlistat oder mit Laxantien wie Paraffinöl kann die Absorption von Vitamin D₃ im Gastrointestinaltrakt vermindern.

Das zytotoxische Mittel Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D₃ durch Hemmung der Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ zu 1,25-Hydroxy-Vitamin D₃ durch das Nierenenzym 25-Hydroxy-vitamin D-1-Hydroxylase.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Colecalciferol (Vitamin D₃) bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die empfohlene tägliche Einnahme für schwangere Frauen beträgt 400 I.E. (2 Tropfen), bei Frauen, bei denen man von einer

Vitamin D₃-Mangelerkrankung ausgeht, kann eine höhere Dosis erforderlich sein (bis zu 2 000 I.E./Tag – 10 Tropfen). Während der Schwangerschaft sollten Frauen den Rat ihres Arztes befolgen, da ihr Bedarf je nach Schweregrad ihrer Erkrankung und ihrem Ansprechen auf die Behandlung mit Vitamin D₃ variieren kann.

In der Schwangerschaft ist eine Überdosierung von Vitamin D zu vermeiden, da eine langanhaltende Hyperkalzämie zu einer körperlichen und geistigen Entwicklungsverzögerung, supralvalvulären Aortenstenose und Retinopathie beim Kind führen kann.

Stillzeit

Vitamin D₃ und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Falls erforderlich kann der Patientin während der Stillzeit Vitamin D₃ verordnet werden. Diese Substitution ist kein Ersatz für die Gabe von Vitamin D₃ an das Neugeborene.

Es wurde keine Überdosierung bei Säuglingen beobachtet, die durch stillende Mütter verursacht wurde. Der Arzt sollte jedoch bei der Verordnung von Vitamin D₃ für ein gestilltes Kind die Dosis der zusätzlichen Vitamin D₃-Gaben an die Mutter berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von THORENS auf die Fertilität vor. Man geht aber davon aus, dass normale endogene Mengen an Vitamin D keine nachteiligen Wirkungen auf die Fertilität haben.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalziurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Pruritus, Hautausschlag und 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

Die Behandlung mit THORENS muss abgebrochen werden, wenn die Kalzämie 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) übersteigt oder wenn die Kalziurie bei Erwachsenen 300 mg/24 Stunden und bei Kindern 4-6 mg/kg/Tag übersteigt. Eine Überdosierung manifestiert sich als Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, deren Symptome Folgendes umfassen können: Übelkeit, Erbrechen, Durst, Obstipation, Polyurie, Polydipsie und Dehydratation.

Chronische Überdosierung kann als Folge der Hyperkalzämie zu Gefäß- und Organverkalkung führen.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung mit THORENS muss abgebrochen und eine Rehydratation durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D₃ 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 aktiven Vitamin D₃ gehemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vitamin D₃ ist bekannt.

Resorption

Vitamin D₃ wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt in Gegenwart von Galle absorbiert, die Verabreichung zusammen mit der Hauptmahlzeit des Tages könnte daher die Resorption von Vitamin D₃ erleichtern.

Verteilung und Biotransformation

Nach Hydroxylierung in der Leber zu 25-Hydroxycalciferol erfolgt in den Nieren eine weitere Hydroxylierung zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycalciferol (Calcitriol).

Elimination

Die Metabolite zirkulieren im Blut an spezifisches α -Globulin gebunden. Vitamin D₃ und seine Metaboliten werden überwiegend über Galle und Fäzes ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde im Vergleich zu gesunden Probanden eine um 57 % geringere metabolische Clearance beschrieben.

Bei Patienten mit Malabsorption ist die Resorption von Vitamin D₃ reduziert und die Elimination erhöht.

Übergewichtige Patienten können Vitamin-D₃-Spiegel schlechter durch Sonnenexposition aufrechterhalten und benötigen wahrscheinlich höhere orale Dosen Vitamin D₃, um Defizite auszugleichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei verschiedenen Tierspezies durchgeführte präklinische Studien haben gezeigt, dass bei Tieren toxische Wirkungen auftraten bei Dosen, die weit über dem für Menschen erforderlichen Bereich lagen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen wurden als häufigste Wirkungen verstärkte Kalziurie und verringerte Phosphaturie sowie Proteinurie beschrieben.

Bei hohen Dosen wurde Hyperkalzämie berichtet. Bei länger anhaltender Hyperkalziämie wurden histologische Veränderungen (Kalzifizierung) festgestellt, die häufiger die Nieren, das Herz, die Aorta, die Hoden, den Thymus und die Darmschleimhaut betrafen.

Bei Tieren erwies sich Colecalciferol (Vitamin D₃) in hohen Dosen als teratogen.

In Dosen, die den therapeutisch angewendeten Dosen entsprechen, hat Colecalciferol (Vitamin D₃) keine teratogene Aktivität.

Colecalciferol (Vitamin D₃) hat kein mutagenes Potenzial und keine karzinogene Aktivität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Olivenöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses beträgt maximal 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit Tropfpipette

20-ml-Flasche aus Braunglas (Typ III) mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entspricht 500 Tropfen), mit einer kindergesicherten Polypropylenkappe versiegelt.

1 Tropfereinsatz mit Verschlusskappe und Glaspipette aus Klarglas (Typ III) und Polypropylenkappe werden mitgeliefert. Die Packung enthält 1 Flasche und eine Tropfpipette und Verschlusskappe.

Behältnis mit Tropfer

20-ml-Tropfbehältnis aus Braunglas (Typ III) mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entspricht 500 Tropfen), mit einer kindergesicherten Polyethylenkappe versiegelt.

Es werden möglicherweise nicht alle Verpackungsformen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

THORENS ist vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften - „Resorption“).

Bewahren Sie niemals eine Produkt- oder Nahrungsmittelmischung, die THORENS enthält, für später oder als nächste Mahlzeit auf (Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

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

Hinweise für den Gebrauch

Hinweise für den Gebrauch der Flasche mit Tropfpipette

- Zum Öffnen der Flasche die Kunststoffkappe nach unten drücken und sie gleichzeitig drehen (siehe Abbildung 1).
- Das Kunststoffgehäuse vom Glasröhrchen der Tropfpipette abschrauben (siehe Abbildung 2).
- Zur Entnahme der Tropfen das Glasröhrchen der Tropfpipette in die Flasche stecken. Die verordnete Anzahl von Tropfen auf einen Löffel tröpfeln.
- Zum Verschließen der Flasche das Glasröhrchen der Tropfpipette aus der Flasche nehmen, die Kunststoffkappe wieder aufsetzen und diese festdrehen (siehe Abbildung 3).
- Das Kunststoffgehäuse vorsichtig wieder auf die Tropfpipette schrauben, um das Glasröhrchen zu schützen.

- Beide Teile des Arzneimittels (Flasche und geschützte Tropfpipette) in der Originalumverpackung aufbewahren.

Hinweise für den Gebrauch des Behältnisses mit Tropfer

- Zum Öffnen des Tropfbehältnisses die Kunststoffkappe nach unten drücken und gleichzeitig drehen.
- Das Behältnis senkrecht mit der Öffnung nach unten halten und die verordnete Anzahl der Tropfen auffangen.
- Nach der Entnahme der Tropfen das Tropfbehältnis wieder mit der Öffnung nach oben halten.
- Zum Verschließen des Tropfbehältnisses die Kunststoffkappe wieder zuschrauben.
- Das Tropfbehältnis in der Originalumverpackung aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Meucci, 36
56121-Ospedaletto, Pisa
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

99970.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27/07/2018

10. STAND DER INFORMATION

13.01.2022

Anlage 2

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 99970.00.00

**WORTLAUT DER FÜR DAS BEHÄLTNIS UND DIE ÄUSSERE UMHÜLLUNG
VORGESEHENEN ANGABEN**

Wortlaut der für die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben:

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Colecalciferol (Vitamin D₃)

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (50 Tropfen) enthält 0,25 mg Colecalciferol (Vitamin D₃), entsprechend 10.000 I.E.

1 Tropfen enthält 200 I.E. Colecalciferol (Vitamin D₃).

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

1 Flasche mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 500 Tropfen) sowie 1 Dosierpipette und 1 Verschlusskappe.

1 Tropfbehältnis mit 10 ml Lösung zum Einnehmen (entsprechend 500 Tropfen).

Zum Einnehmen

Das Behältnis vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Verw. bis: (MM/JJJJ)

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses beträgt maximal 6 Monate.

Datum der ersten Öffnung... *[wird vom Patienten ausgefüllt]*.

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

Abiogen Pharma S.p.A.

Via Meucci, 36

56121-Ospedaletto, Pisa

Italien

99970.00.00

Ch.-B.: [...]

Verschreibungspflichtig.

Packungsbeilage beachten.

[Raum für verschriebene Dosierung]

[Braille]

Wortlaut der für das Behältnis vorgesehenen Angaben:

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Colecalciferol (Vitamin D₃)

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

Verw. bis: (MM/JJJJ)

Ch.-B.: [...]

10 ml

Anlage 3

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 99970.00.00

Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Colecalciferol (Vitamin D₃)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (Siehe Abschnitt 4).

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist THORENS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von THORENS beachten?
3. Wie ist THORENS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist THORENS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist THORENS und wofür wird es angewendet?

THORENS Tropfen zum Einnehmen, Lösung enthält Colecalciferol (Vitamin D₃). Vitamin D₃ kann in einigen Lebensmitteln gefunden werden und wird auch vom Körper produziert, wenn die Haut dem Sonnenlicht ausgesetzt ist. Vitamin D₃ unterstützt die Kalziumaufnahme über Nieren und Darm und trägt zum Knochenaufbau bei. Vitamin D₃-Mangel ist die vorherrschende Ursache für Rachitis (defekte Mineralisierung der Knochen bei Kindern) und Osteomalazie (unzureichende Mineralisierung der Knochen bei Erwachsenen).

THORENS Tropfen zum Einnehmen, Lösung wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von Vitamin D₃-Mangel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem erkennbaren Risiko einer Vitamin-D-Mangelerkrankung.

THORENS Tropfen zum Einnehmen, Lösung kann auch zur unterstützenden Behandlung bei Osteoporose (Abbau des Knochengewebes) angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von THORENS beachten?

THORENS darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Vitamin D₃ oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Sie einen zu hohen Kalziumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) oder im Urin (Hyperkalziurie) haben.
- wenn Sie Nierensteine oder schwerwiegende Nierenprobleme haben;
- wenn Sie hohe Konzentrationen von Vitamin D₃ im Blut (Hypervitaminose D₃) haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie THORENS einnehmen, wenn Sie

- mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Herzerkrankungen (z.B. Herzglykosiden wie Digoxin) behandelt werden;
- Sarkoidose haben (eine Erkrankung des Immunsystems die zu erhöhten Konzentrationen von Vitamin D₃ im Körper führen kann);
- Vitamin-D₃-haltige Arzneimittel einnehmen oder stark mit Vitamin D₃ angereicherte Lebensmittel oder Milch;
- während der Einnahme von THORENS starker Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind;
- zusätzliche Ergänzungspräparate nehmen, die Kalzium enthalten. Während Sie THORENS einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Blutwerte überwachen, um eine Überhöhung des Kalziumspiegels zu vermeiden;
- unter einer Nierenschädigung oder Nierenerkrankung leiden. Ihr Arzt wird möglicherweise die Kalziumwerte in Blut oder Urin bestimmen.
- eine tägliche Dosis von mehr als 1.000 I.E. Vitamin D₃ über einen längeren Zeitraum einnehmen, sollte Ihr Arzt Labortests durchführen, um die Menge an Calcium in Ihrem Blut zu überwachen.

Einnahme von THORENS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie

- Herz- oder Nieren-wirksame Arzneimittel nehmen, wie Herzglykoside (z.B. Digoxin) oder Diuretika (Wassertabletten) (z. B. Thiazide). Wenn diese Arzneimittel zur gleichen Zeit wie Vitamin D₃ eingenommen werden, können sie zu einer starken Zunahme der Kalziumwerte in Blut und Urin führen.
- Vitamin-D₃-haltige Arzneimittel nehmen oder stark mit Vitamin D₃ angereicherte Lebensmittel, wie bestimmte mit Vitamin-D₃-angereicherte Milchprodukte;
- Actinomycin (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten) und Imidazol-Antimykotika (z.B. Clotrimazol und Ketoconazol, Arzneimittel zur Behandlung von

- Pilzerkrankungen) nehmen. Diese Arzneimittel können die Art und Weise beeinträchtigen, wie Ihr Körper Vitamin D₃ verarbeitet;
- die folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese die Wirkung oder Absorption von Vitamin D₃ beeinträchtigen können;
 - Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (Antikonvulsiva), Barbiturate,
 - Glukokortikoide (Steroidhormone wie Hydrocortison oder Prednisolon). Diese können die Wirkung von Vitamin D₃ beeinträchtigen.
 - Arzneimittel zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte im Blut. (z. B. Colestyramin oder Colestipol),
 - bestimmte Arzneimittel zur Gewichtsreduktion, die die Fettaufnahme im Körper reduzieren (z. B. Orlistat),
 - bestimmte Abführmittel (z. B. Paraffinöl).

Einnahme von THORENS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten dieses Arzneimittel vorzugsweise zusammen mit einer großen Mahlzeit einnehmen, damit Ihr Körper das Vitamin D₃ besser aufnehmen kann. Zur einfacheren Einnahme, können Sie die Tropfen auch mit kalter oder lauwarmer Nahrung mischen. Ausführliche Informationen finden Sie im Abschnitt 3 „Wie ist THORENS anzuwenden?“.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. THORENS sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nur eingenommen werden, wenn es Ihr Arzt empfohlen hat.

In der Schwangerschaft ist eine Überdosierung zu vermeiden, da eine langanhaltende Hyperkalzämie (Erhöhung des Calciumspiegels im Blut) zu einer körperlichen und geistigen Entwicklungsverzögerung, supralvalvuläre Aortenstenose (besonderen Formen der Aortenverengung) und Retinopathie (nicht-entzündlich bedingte Netzhauterkrankung) beim Kind führen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen nur begrenzte Informationen zu möglichen Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Ihre Fahrtüchtigkeit vor. Es ist aber nicht zu erwarten, dass THORENS Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist THORENS anzuwenden?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Vor Gebrauch schütteln.

Sie sollten THORENS vorzugsweise zusammen mit einer großen Mahlzeit nehmen. Dieses Arzneimittel schmeckt nach Olivenöl. Es kann direkt, ohne Nahrung eingenommen werden, oder Sie können die verordnete Anzahl Tropfen auch kurz vor der

Einnahme mit kalter oder lauwärmer Nahrung mischen. Achten Sie darauf, dass die gesamte Dosis genommen wird.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis zur Vorbeugung von Vitamin-D-Mangel und zur unterstützenden Behandlung bei Osteoporose (Abbau des Knochengewebes) ist 3-4 Tropfen (600 I.E.-800 I.E.) pro Tag.

Die übliche Dosis zur Behandlung von Vitamin-D-Mangel beträgt 4 Tropfen (800 I.E.) pro Tag. Höhere Dosen sollten in Abhängigkeit von den gewünschten 25-Hydroxycoleciferol(25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Die Tagesdosis sollte 4.000 I.E. nicht überschreiten (20 Tropfen pro Tag).

Kinder und Jugendliche

Zur Vorbeugung von Vitamin-D-Mangel bei Kindern (0-11 Jahre) mit einem identifizierten Risiko beträgt die empfohlene Dosis 2 Tropfen (400 I.E.) pro Tag. Zur Vorbeugung bei Jugendlichen (12-18 Jahre) mit einem identifizierten Risiko beträgt die empfohlene Dosis 3-4 Tropfen (600-800 I.E.) pro Tag.

Zur Behandlung einer Vitamin-D-Mangelkrankung bei Kindern (0-11 Jahre) und Jugendlichen (12-18 Jahre) sollte die Dosis abhängig von den gewünschten 25-Hydroxycoleciferol (25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Die tägliche Dosis sollte 1.000 I.E. pro Tag für Säuglinge unter 1 Jahr, 2.000 I.E. pro Tag für Kinder zwischen 1 Jahr und 10 Jahre und 4.000 I.E. pro Tag für Jugendliche nicht überschreiten.

Bei Kindern kann THORENS mit einer kleinen Menge von Kindernahrung, Joghurt, Milch, Käse oder anderen Milchprodukten gemischt werden. Geben Sie das Arzneimittel nicht in eine Flasche mit Milch oder einen Behälter mit weicher Kindernahrung, für den Fall, dass Ihr Kind nicht alles trinkt/isst, und so nicht die volle Dosis erhält. Achten Sie darauf, dass die gesamte Dosis genommen wird. Kinder, die nicht mehr gestillt werden, sollten die vorgeschriebene Dosis zusammen mit einer größeren Mahlzeit erhalten. Nahrung, in die THORENS gemischt wurde, darf nicht für später oder als nächste Mahlzeit aufbewahrt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

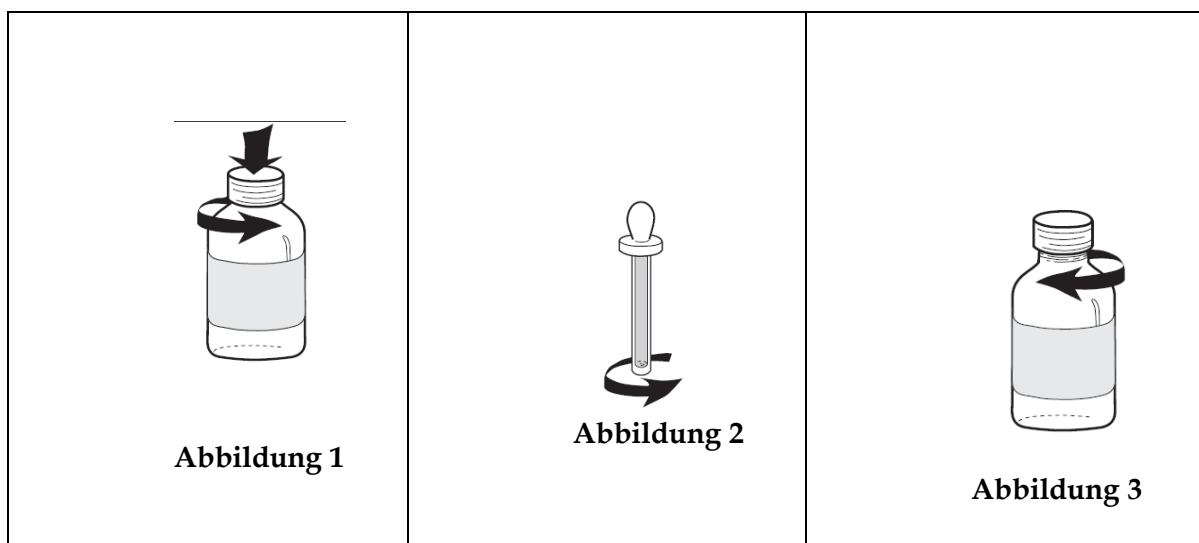
Die empfohlene Dosis ist 400 I.E./Tag (2 Tropfen). Nach Bestätigung einer Vitamin-D-Mangelkrankung können höhere Dosen erforderlich sein, aber Sie sollten nicht mehr einnehmen, als von Ihrem Arzt verordnet.

Hinweise für den Gebrauch der Flasche mit Tropfpipette

Die Packung enthält 1 Flasche und eine Tropfpipette und Verschlusskappe. Die Flasche hat eine kindergesicherte Kunststoff-Verschlusskappe. Die Tropfpipette ist durch einen Kunststoff-Zylinder geschützt. Schütteln Sie die Flasche vor Gebrauch, und folgen Sie den Anweisungen unten:

- a. Öffnen Sie die Flasche, indem Sie die Kunststoffkappe nach unten drücken und sie gleichzeitig drehen (siehe Abbildung 1).
- b. Schrauben Sie das Kunststoffgehäuse vom Glasröhrchen der Tropfpipette ab (siehe Abbildung 2).

- c. Zur Entnahme der Tropfen stecken Sie das Glasröhrchen der Tropfpipette in die Flasche. Tröpfeln Sie die verordnete Anzahl von Tropfen auf einen Löffel.
- d. Zum Verschließen der Flasche nehmen Sie das Glasröhrchen der Tropfpipette aus der Flasche, setzen Sie die Kunststoffkappe wieder auf und drehen Sie sie fest (siehe Abbildung 3).
- e. Schrauben Sie das Kunststoffgehäuse vorsichtig wieder auf die Tropfpipette, um das Glasröhrchen zu schützen.
- f. Geben Sie beide Teile des Arzneimittels (Flasche und geschützte Tropfpipette) zur Aufbewahrung wieder in die Originalumverpackung zurück.



Hinweise für den Gebrauch des Behältnisses mit Tropfer

Der Umkarton enthält ein Behältnis mit einem Tropfer. Das Tropfbehältnis ist mit einer kindergesicherten Kappe verschlossen. Hinweise zum Öffnen und zur Verwendung:

- a. Zum Öffnen des Tropfbehältnisses die Kunststoffkappe nach unten drücken und gleichzeitig drehen.
- b. Das Tropfbehältnis senkrecht mit der Öffnung nach unten halten und die verordnete Anzahl der Tropfen auf einen Löffel tropfen.
- c. Nach der Entnahme der Tropfen das Tropfbehältnis wieder mit der Öffnung nach oben halten.
- d. Zum Verschließen des Tropfbehältnisses die Kunststoffkappe wieder zuschrauben.
- e. Das Tropfbehältnis zur Aufbewahrung in den Original-Umkarton stellen.

Wenn Sie eine größere Menge von THORENS eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie oder Ihr Kind eine größere Menge des Arzneimittels als verordnet eingenommen haben, brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen, gehen Sie unverzüglich zur Notaufnahme des nächsten Krankenhauses. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit, damit sich der Arzt über den Wirkstoff informieren kann.

Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen, übermäßiger Durst, die Produktion großer Mengen von Urin über 24 Stunden, Verstopfung und

Dehydration (Austrocknung), sowie labordiagnostisch festgestellte erhöhte Kalziumspiegel im Blut und im Urin (Hyperkalzämie und Hyperkalziurie).

Wenn Sie die Einnahme von THORENS vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis THORENS vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich. Nehmen Sie die nächste Dosis dann zur gewohnten Zeit. Wenn allerdings bald Ihre nächste Dosis fällig ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von THORENS berichtet wurden, umfassen Folgendes:

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000):

- Zu hoher Kalziumspiegel im Blut (Hyperkalzämie)
- Zu hoher Kalziumspiegel im Urin (Hyperkalziurie)

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

- Hautausschlag
- Juckreiz
- Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist THORENS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses beträgt maximal 6 Monate.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösung trüb ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was THORENS enthält

Der Wirkstoff ist Colecalciferol (Vitamin D₃).

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (50 Tropfen) enthält 0,25 mg Colecalciferol (Vitamin D₃), entsprechend 10.000 I.E.

1 Tropfen enthält 200 I.E. Colecalciferol (Vitamin D₃).

Der sonstige Bestandteil ist:

Raffiniertes Olivenöl.

Wie THORENS aussieht und Inhalt der Packung

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung ist eine klare und farblose bis grünlich-gelbe, ölige Lösung ohne sichtbare feste Partikel bzw. Niederschlag. Es ist lieferbar als:

Flasche mit Tropfpipette

20-ml-Braunglas-Flasche mit einer kindergesicherten Kunststoff-Verschlusskappe.

Jede Packung enthält 1 Braunglas-Flasche mit 10 ml Lösung (entsprechend 500 Tropfen) sowie eine 1 Dosierpipette und 1 Verschlusskappe (CE-Kennzeichnung 0068).

Behältnis mit Tropfer

20-ml-Braunglas-Tropfbehältnis mit einer kindergesicherten Kunststoff-Verschlusskappe.

Jede Packung enthält 1 Braunglas-Tropfbehältnis mit 10 ml Lösung (entsprechend 500 Tropfen).

Pharmazeutischer Unternehmer

Abiogen Pharma S.p.A.

Via Meucci, 36

56121-Ospedaletto, Pisa

Italien

Hersteller

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Antonio Meucci, 36
56121 Ospedaletto Pisa (PI)
Italien
info@abiogen.it

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Vereinigtes Königreich	THORENS 10 000 I.U. /ml, oral drops, solution
Belgien:	Thorens 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes Thorens 10.000 IE/ml, druppels voor oraal gebruik, oplossing Thorens 10 000 IE /ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Deutschland:	THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Irland:	THORENS 10 000 I.U. /ml oral drops, solution
Niederlande:	Thorens 10.000 IE/ml, druppels voor oraal gebruik, oplossing
Polen:	THORENS, 10 000 IU/ml, krople doustne, roztwór
Spanien:	Thorens 10.000 UI/ml gotas orales en solución
Portugal:	Thorens 10 000 UI/ml, gotas orais, solução
Norwegen:	DELTIUS 10 000 IE /ml dråper, oppløsning
Schweden:	Deltius 200 IE/droppe, orala droppar, lösning

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 13.01.2022.

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

THORENS 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (50 Tropfen) enthält: 0,25 mg Colecalciferol (Vitamin D₃), entsprechend 10.000 I.E.

1 Tropfen enthält 200 I.E. Colecalciferol (Vitamin D₃), 0,005 mg entsprechend.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare und farblose bis grünlich-gelbe, ölige Lösung ohne sichtbare feste Partikel bzw. Niederschlag.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prävention und Behandlung von Vitamin D-Mangel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem identifizierten Risiko.

Zur unterstützenden Behandlung bei Osteoporose bei Patienten mit Vitamin D-Mangel oder einem Risiko für Vitamin D-Mangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Prävention von Vitamin D-Mangel und als Zusatz zu einer Osteoporosetherapie:

Die empfohlene Dosis ist 3-4 Tropfen (600-800 I.E.) pro Tag.

Behandlung von Vitamin D-Mangel:

4 Tropfen (800 I.E.) pro Tag. Höhere Dosen sollten abhängig von den gewünschten 25-Hydroxycoleciferol(25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden.

Die Tagesdosis sollte 4.000 I.E. nicht überschreiten (20 Tropfen pro Tag).

Kinder und Jugendliche

Prävention:

Zur Vorbeugung bei Kindern (0-11 Jahre) mit einem identifizierten Risiko beträgt die empfohlene Dosis 2 Tropfen (400 I.E.) pro Tag.

Zur Vorbeugung bei Jugendlichen (12-18 Jahre) mit einem identifizierten Risiko beträgt die empfohlene Dosis 3-4 Tropfen (600-800 I.E.) pro Tag.

Behandlung von Mangelerkrankung bei Kindern und Jugendlichen:

Die Dosis sollte abhängig von den gewünschten 25-Hydroxycoleciferol(25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden.

Die tägliche Dosis sollte 1.000 I.E. pro Tag für Säuglinge unter 1 Jahr, 2.000 I.E. pro Tag für Kinder zwischen 1-10 Jahre und 4.000 I.E. pro Tag für Jugendliche nicht überschreiten.

Alternativ können die nationalen Dosierungsempfehlungen zur Vorbeugung und Behandlung von Vitamin- D-Mangel eingehalten werden.

- *Besondere Patientengruppen*
- *Dosis bei eingeschränkter Leberfunktion*
Eine Anpassung ist nicht erforderlich.
- *Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion*
Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung: eine spezifische Anpassung ist nicht erforderlich.

Colecalciferol darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

- *Dosis bei Schwangerschaft*
Die empfohlene Dosis für Schwangere ist 400 I.E./Tag (2 Tropfen). Nach Bestätigung einer Vitamin-D₃-Mangelerkrankung können jedoch höhere Dosen erforderlich sein (bis zu 2.000 I.E./Tag – 10 Tropfen).
- *Sonstige Erkrankungen:* Bei übergewichtigen Patienten, Patienten mit Malabsorptionssyndromen und Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden,

die den Vitamin D₃-Metabolismus beeinflussen, sind höhere Dosen bei der Behandlung und Prävention von Vitamin D₃-Mangel (2-3 Mal höher) erforderlich.

Art der Anwendung

Den Patienten sollte angeraten werden, THORENS vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften – „Resorption“).

Das Produkt sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

THORENS schmeckt nach Olivenöl. THORENS kann ohne Nahrung eingenommen werden, oder, um die Einnahme zu erleichtern, kann es auch kurz vor der Einnahme mit einem Löffel voll oder einer kleinen Menge kalter oder lauwarmer Nahrung gemischt werden. Der Patient sollte darauf achten, die gesamte Dosis einzunehmen.

Bei Kindern kann THORENS mit einer kleinen Menge von Kindernahrung, Joghurt, Milch, Käse oder anderen Milchprodukten gemischt werden. Die Eltern sollten darauf hingewiesen werden, das Arzneimittel nicht in eine Flasche mit Milch oder einen Behälter mit weicher Kindernahrung zu geben, für den Fall, dass das Kind nicht alles trinkt/isst, und so nicht die volle Dosis erhält. Die Eltern müssen darauf achten, dass ihr Kind seine volle Dosis nimmt. Kinder, die nicht mehr gestillt werden, sollten die vorgeschriebene Dosis zusammen mit einer größeren Mahlzeit erhalten.

Siehe auch Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Colecalciferol (Vitamin D₃) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hyperkalzämie, Hyperkalziurie

Hypervitaminose D

Nierensteine (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose) bei Patienten mit aktueller chronischer Hyperkalzämie

Schwere Niereninsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin D₃ darf bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nur mit Vorsicht und unter Überwachung der Calcium- und Phosphatspiegel angewendet werden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile muss berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal verstoffwechselt, weshalb andere Arten von Vitamin D verwendet werden müssen.

Bei Patienten, die wegen kardiovaskulären Erkrankungen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – „Herzglykoside wie Digitalis“), ist Vorsicht geboten.

THORENS 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.

Für die Gesamtdosis von Vitamin D₃ müssen andere Vitamin D₃-haltige Arzneimittel, mit Vitamin D₃ angereicherte Lebensmittel, mit Vitamin D₃ angereicherte Milch und die Sonnenlichtexposition des Patienten berücksichtigt werden.

Es gibt keine eindeutigen Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D₃-Substitution und Nierensteinen, aber das Risiko ist plausibel, vor allem im Rahmen der begleitenden Calcium-Substitution. Die Notwendigkeit für zusätzliche Calcium-Substitution sollte für einzelne Patienten in Betracht gezogen werden. Die Gabe von Calciumpräparaten sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Während einer Langzeitbehandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 1000 I.E. Vitamin D₃ müssen die Serum-Calciumspiegel überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin) oder Barbituraten (und möglicherweise auch anderen Arzneimitteln, die hepatische Enzyme induzieren) kann die Wirkung von Vitamin D₃ durch metabolische Inaktivierung reduzieren.

In Fällen einer Behandlung mit Thiaziddiuretika, welche die renale Calciumausscheidung verringern, wird die Überwachung der Serum-Calciumspiegel empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden kann die Wirkung von Vitamin D₃ vermindern.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digitalis-haltigen Arzneimitteln und anderen Herzglykosiden kann die Gabe von Vitamin D₃ das Risiko der Digitalis-Toxizität (Arrhythmie) erhöhen. Eine strenge ärztliche Kontrolle ist erforderlich, gegebenenfalls mit Überwachung der Serum-Calciumspiegel und EKG-Überwachung.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin, Colestipolhydrochlorid, Orlistat oder mit Laxantien wie Paraffinöl kann die Absorption von Vitamin D₃ im Gastrointestinaltrakt vermindern.

Das zytotoxische Mittel Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D₃ durch Hemmung der Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ zu 1,25-Hydroxy-Vitamin D₃ durch das Nierenenzym 25-Hydroxy-vitamin D-1-Hydroxylase.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Colecalciferol (Vitamin D₃) bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die empfohlene tägliche Einnahme für schwangere Frauen beträgt 400 I.E. (2 Tropfen), bei Frauen, bei denen man von einer

Vitamin D₃-Mangelerkrankung ausgeht, kann eine höhere Dosis erforderlich sein (bis zu 2.000 I.E./Tag – 10 Tropfen). Während der Schwangerschaft sollten Frauen den Rat ihres Arztes befolgen, da ihr Bedarf je nach Schweregrad ihrer Erkrankung und ihrem Ansprechen auf die Behandlung mit Vitamin D₃ variieren kann.

In der Schwangerschaft ist eine Überdosierung von Vitamin D zu vermeiden, da eine langanhaltende Hyperkalzämie zu einer körperlichen und geistigen Entwicklungsverzögerung, supralvalvulären Aortenstenose und Retinopathie beim Kind führen kann.

Stillzeit

Vitamin D₃ und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Falls erforderlich kann der Patientin während der Stillzeit Vitamin D₃ verordnet werden. Diese Substitution ist kein Ersatz für die Gabe von Vitamin D₃ an das Neugeborene.

Es wurde keine Überdosierung bei Säuglingen beobachtet, die durch stillende Mütter verursacht wurde. Der Arzt sollte jedoch bei der Verordnung von Vitamin D₃ für ein gestilltes Kind die Dosis der zusätzlichen Vitamin D₃-Gaben an die Mutter berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von THORENS auf die Fertilität vor. Man geht aber davon aus, dass normale endogene Mengen an Vitamin D keine nachteiligen Wirkungen auf die Fertilität haben.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalziurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Pruritus, Hautausschlag und 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

Die Behandlung mit THORENS muss abgebrochen werden, wenn die Kalzämie 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) übersteigt oder wenn die Kalziurie bei Erwachsenen 300 mg/24 Stunden und bei Kindern 4-6 mg/kg/Tag übersteigt. Eine Überdosierung manifestiert sich als Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, deren Symptome Folgendes umfassen können: Übelkeit, Erbrechen, Durst, Obstipation, Polyurie, Polydipsie und Dehydratation.

Chronische Überdosierung kann als Folge der Hyperkalzämie zu Gefäß- und Organverkalkung führen.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung mit THORENS muss abgebrochen und eine Rehydratation durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D₃ 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 aktiven Vitamin D₃ gehemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vitamin D₃ ist bekannt.

Resorption

Vitamin D₃ wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt in Gegenwart von Galle absorbiert, die Verabreichung zusammen mit der Hauptmahlzeit des Tages könnte daher die Resorption von Vitamin D₃ erleichtern.

Verteilung und Biotransformation

Nach Hydroxylierung in der Leber zu 25-Hydroxycalciferol erfolgt in den Nieren eine weitere Hydroxylierung zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycalciferol (Calcitriol).

Elimination

Die Metabolite zirkulieren im Blut an spezifisches α -Globulin gebunden. Vitamin D₃ und seine Metaboliten werden überwiegend über Galle und Fäzes ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde im Vergleich zu gesunden Probanden eine um 57 % geringere metabolische Clearance beschrieben.

Bei Patienten mit Malabsorption ist die Resorption von Vitamin D₃ reduziert und die Elimination erhöht.

Übergewichtige Patienten können Vitamin-D₃-Spiegel schlechter durch Sonnenexposition aufrechterhalten und benötigen wahrscheinlich höhere orale Dosen Vitamin D₃, um Defizite auszugleichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei verschiedenen Tierspezies durchgeführte präklinische Studien haben gezeigt, dass bei Tieren toxische Wirkungen auftraten bei Dosen, die weit über dem für Menschen erforderlichen Bereich lagen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen wurden als häufigste Wirkungen verstärkte Kalziurie und verringerte Phosphaturie sowie Proteinurie beschrieben.

Bei hohen Dosen wurde Hyperkalzämie berichtet. Bei länger anhaltender Hyperkalziämie wurden histologische Veränderungen (Kalzifizierung) festgestellt, die häufiger die Nieren, das Herz, die Aorta, die Hoden, den Thymus und die Darmschleimhaut betrafen.

Bei Tieren erwies sich Colecalciferol (Vitamin D₃) in hohen Dosen als teratogen.

In Dosen, die den therapeutisch angewendeten Dosen entsprechen, hat Colecalciferol (Vitamin D₃) keine teratogene Aktivität.

Colecalciferol (Vitamin D₃) hat kein mutagenes Potenzial und keine karzinogene Aktivität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Olivenöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses beträgt maximal 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit Tropfpipette

20-ml-Flasche aus Braunglas (Typ III) mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entspricht 500 Tropfen), mit einer kindergesicherten Polypropylenkappe versiegelt.

1 Tropfereinsatz mit Verschlusskappe und Glaspipette aus Klarglas (Typ III) und Polypropylenkappe werden mitgeliefert. Die Packung enthält 1 Flasche und eine Tropfpipette und Verschlusskappe.

Behältnis mit Tropfer

20-ml-Tropfbehältnis aus Braunglas (Typ III) mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entspricht 500 Tropfen), mit einer kindergesicherten Polyethylenkappe versiegelt.

Es werden möglicherweise nicht alle Verpackungsformen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

THORENS ist vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften - „Resorption“).

Bewahren Sie niemals eine Produkt- oder Nahrungsmittelmischung, die THORENS enthält, für später oder als nächste Mahlzeit auf (Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

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

Hinweise für den Gebrauch

Hinweise für den Gebrauch der Flasche mit Tropfpipette

- Zum Öffnen der Flasche die Kunststoffkappe nach unten drücken und sie gleichzeitig drehen (siehe Abbildung 1).
- Das Kunststoffgehäuse vom Glasröhrchen der Tropfpipette abschrauben (siehe Abbildung 2).
- Zur Entnahme der Tropfen das Glasröhrchen der Tropfpipette in die Flasche stecken. Die verordnete Anzahl von Tropfen auf einen Löffel tröpfeln.
- Zum Verschließen der Flasche das Glasröhrchen der Tropfpipette aus der Flasche nehmen, die Kunststoffkappe wieder aufsetzen und diese festdrehen (siehe Abbildung 3).
- Das Kunststoffgehäuse vorsichtig wieder auf die Tropfpipette schrauben, um das Glasröhrchen zu schützen.

- Beide Teile des Arzneimittels (Flasche und geschützte Tropfpipette) in der Originalumverpackung aufbewahren.

Hinweise für den Gebrauch des Behältnisses mit Tropfer

- Zum Öffnen des Tropfbehältnisses die Kunststoffkappe nach unten drücken und gleichzeitig drehen.
- Das Behältnis senkrecht mit der Öffnung nach unten halten und die verordnete Anzahl der Tropfen auffangen.
- Nach der Entnahme der Tropfen das Tropfbehältnis wieder mit der Öffnung nach oben halten.
- Zum Verschließen des Tropfbehältnisses die Kunststoffkappe wieder zuschrauben.
- Das Tropfbehältnis in der Originalumverpackung aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abiogen Pharma S.p.A.
Via Meucci, 36
56121-Ospedaletto, Pisa
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

99970.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27/07/2018

10. STAND DER INFORMATION

13.01.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig