

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

THORENS 25.000 I.E. Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartgelatinekapsel, gefüllt mit öliger Lösung. Transparentes Kapselunterteil und weißes Kapseloberteil, mit einem grünen Streifen.

Die Abmessungen der Kapsel sind 15,9 mm x 5,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anfangsbehandlung eines klinisch relevanten Vitamin-D-Mangels bei Erwachsenen.

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-Hydroxycoleciferol (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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

THORENS darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

THORENS wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

THORENS wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden.

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

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

Schwer eingeschränkte Nierenfunktion

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 Weichteilgewebe muss berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert und es müssen andere Formen von Vitamin D verwendet werden.

Bei Patienten, die wegen einer kardiovaskulären Erkrankung behandelt werden, ist Vorsicht geboten (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen - Herzglykoside einschließlich Digitalis).

THORENS muss bei Patienten, die mit Benzothiadiazinderivaten behandelt werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) und bei immobilisierten Patienten (Risiko von Hyperkalzämie und Hyperkalziurie) mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten müssen die Calciumspiegel in Plasma und Urin überwacht werden.

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 müssen die Calciumspiegel in Serum und Urin überwacht werden.

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

Für die Gesamtdosis von Vitamin D3 müssen andere Vitamin D-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 einer begleitenden Calcium-Substitution. Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Calcium-Gabe sollte für jeden Patienten individuell abgewogen werden. Die Gabe von Calciumpräparaten sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Während einer Langzeitbehandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 1000 IE 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 wird das Risiko der Digitalis-Toxizität (Arrhythmie) durch die Gabe von Vitamin D3 erhöht. 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 Resorption 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.

Rifampicin kann die Wirksamkeit von Colecalciferol durch hepatische Enzyminduktion reduzieren.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

THORENS wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Es sollte ein Arzneimittel mit einem geringeren Wirkstoffgehalt verwendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Colecalciferol (Vitamin D3) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Langanhaltende Überdosierungen in der Schwangerschaft müssen vermieden werden, da eine daraus resultierende langanhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supralvalvulärer Aortenstenose und Retinopathie im Kind führen kann. Die empfohlene tägliche Einnahme für Schwangere beträgt 400 I.E., bei Frauen, bei denen man von einer Vitamin D3-Mangelerkrankung ausgeht, kann eine höhere Dosis erforderlich sein (bis zu 2000 I.E./Tag). Während der Schwangerschaft sollten Frauen den Rat ihres Arztes befolgen, da ihr Bedarf je nach Schweregrad ihrer Erkrankung und

ihrem Ansprechen auf die Behandlung variieren kann. Die Behandlung von Schwangeren mit hochdosiertem Vitamin D wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Vitamin D3 und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. 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 erzeugt 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. Die Behandlung von stillenden Frauen mit hochdosiertem Vitamin D wird nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von THORENS auf die Fertilität vor. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass normale endogene Vitamin-D-Spiegel die Fertilität beeinträchtigen.

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 ($>1/1.000$, $<1/100$) oder selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gelegentlich:

Hyperkalzämie and 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 300 mg/24 Stunden 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 eingeleitet 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 in Anwesenheit von Galle gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, 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-Hydroxycolecalciferol erfolgt in den Nieren eine weitere Hydroxylierung zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycolecalciferol (Calcitriol).

Elimination

Die Metaboliten zirkulieren im Blut und sind an ein 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.

Bei den Nachkommen wurden Mikrozephalie, Herzfehlbildungen und Skelettanomalien beobachtet. Die Nachkommen trächtiger Kaninchen, die mit Vitamin D in hohen Dosen behandelt wurden, hatten Läsionen, die den supraavalvulären Aortenstenosen anatomisch ähnlich waren. Bei Nachkommen, die diese Veränderungen nicht zeigten, trat vaskuläre Toxizität auf, die der von erwachsenen Tieren ähnelten, die unter einer akuten Vitamin D-Toxizität litten. Colecalciferol ist auch bei Mäusen fetotoxisch, mit weniger und kleineren Nachkommen bei trächtigen Mäusen, die mittlere und hohe Dosen an Vitamin D erhalten haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

- Raffiniertes Olivenöl,

Kapselhülle:

- Gelatine,

- Titandioxid (E171),
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172),
- Eisen(II,III)-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Das unmittelbare Behältnis ist ein PVC/PVdC-Aluminium-Blister in einer Faltschachtel.

Packungen mit 3 Hartkapseln (1 Blister/Faltschachtel), 4 Hartkapseln (1 Blister/Faltschachtel), 8 Kapseln (2 Blister/Faltschachtel), 12 Hartkapseln (3 Blister/Faltschachtel) und 40 Hartkapseln (4 Blister/ Faltschachtel).

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

Abiogen Pharma S.p.A.

Via Meucci, 36

56121-Ospedaletto, Pisa

Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202393.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/06/2019

10. STAND DER INFORMATION

10/03/2022