

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axunio Vitamin D3 20 000 I.E. Weichkapseln

axunio Vitamin D3 25 000 I.E. Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 500 Mikrogramm Cholecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 20 000 I.E.).

Jede Kapsel enthält 625 Mikrogramm Cholecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 25 000 I.E.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

20 000 I.E. Weichkapseln

Transparente, blaue, runde Weichkapseln mit einem Durchmesser von 7,2 mm und einer Naht in der Mitte, gefüllt mit einer hellgelben viskosen Flüssigkeit.

25 000 I.E. Weichkapseln

Weiß bis fast weiß, ovale Weichkapseln mit einer Länge von 12 mm und einer Dicke von 6,7 mm und einer Naht in der Mitte, gefüllt mit einer hellgelben viskosen Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

axunio Vitamin D3 20 000 I.E. und 25 000 I.E. Weichkapseln werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis wird individuell in Abhängigkeit von der erforderlichen Vitamin-D-Zufuhr festgelegt. Die Dosierung muss vom behandelnden Arzt individuell in Abhängigkeit von der erforderlichen Vitamin-D-Zufuhr bestimmt werden.

Die Ernährungsgewohnheiten des Patienten sind sorgfältig zu prüfen. Dabei muss der künstlich zugesetzte Vitamin-D-Gehalt in bestimmten Lebensmittelarten berücksichtigt werden.

Initialbehandlung eines klinisch relevanten Vitamin-D-Mangelzustands (Serumspiegel < 25 nmol/l oder < 10 ng/ml) bei Erwachsenen:

1 Kapsel zu 20 000 I.E. pro Woche über bis zu 4-5 Wochen.

1 Kapsel zu 25 000 I.E. pro Woche über bis zu 4 Wochen.

Nach dem ersten Monat sollte eine niedrigere Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden, abhängig von dem gewünschten Serumwert von 25-Hydroxycholecalciferol (25[OH]D), der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie.

Alternativ kann auch den nationalen Dosierungsempfehlungen zur Behandlung eines Vitamin-D-

Mangels gefolgt werden. Die Anwendungsdauer ist üblicherweise auf den ersten Behandlungsmonat beschränkt und liegt im Ermessen des Arztes. Eine medizinische Überwachung ist erforderlich, da sich die Dosisanforderungen je nach Ansprechen des Patienten unterscheiden können (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

axunio Vitamin D3 darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Stärken zu 20 000 I.E. und 25 000 I.E. Weichkapseln pro Woche sind nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren geeignet, da die Studiendaten zur sicheren Anwendung sehr hoher Dosen bei Kindern und Jugendlichen begrenzt sind. Es sind jedoch möglicherweise auch Arzneimittel mit einer geringeren Stärke als 20 000 I.E. und 25 000 I.E. verfügbar.

Art der Anwendung

Die Kapsel wird als Ganzes mit Wasser geschluckt, vorzugsweise zusammen mit der Hauptmahlzeit.

4.3 Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Krankheiten oder Zustände, die mit einer Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie verbunden sind
- Calciumhaltige Nierensteine, Nephrokalzinose, Hypervitaminose D
- Schwere Niereninsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

Bei einer therapeutischen Behandlung wird die Dosis individuell auf Basis der regelmäßigen Kontrolle der Calciumspiegel im Plasma festgelegt. Während der Initialbehandlung müssen die Calciumspiegel im Serum und Urin sowie die Nierenfunktion überwacht werden, vor allem bei älteren Patienten, die gleichzeitig Herzglykoside oder Diuretika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5), sowie bei Hyperphosphatämie und bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierensteine oder bettlägerigen Patienten. Bei Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie (über 300 mg [7,5 mmol]/24 Stunden) ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu senken oder die Behandlung abzusetzen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vitamin D ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden und die Wirkung auf den Calcium- und Phosphatspiegel ist zu überwachen. Das Risiko von Weichteilverkalkungen sollte beachtet werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Cholecalciferol möglicherweise nicht normal metabolisiert und es sollten keine hohen Dosen von Cholecalciferol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pseudohypoparathyreoidismus

Vitamin D sollte bei Vorliegen von Pseudohypoparathyreoidismus nicht eingenommen werden (der Vitamin-D-Bedarf kann durch die phasenweise normale Vitamin-D-Empfindlichkeit herabgesetzt sein, mit dem Risiko einer langanhaltenden Überdosierung). Für solche Fälle stehen leichter steuerbare Vitamin-D-Derivate zur Verfügung.

Sarkoidose

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

Gleichzeitige Anwendung von Multivitaminpräparaten

Bei der Verschreibung von anderen Arzneimitteln, die Vitamin D, dessen Metabolite oder Analoga enthalten, ist der Vitamin-D-Gehalt dieses Arzneimittels zu berücksichtigen. Die gleichzeitige Anwendung von Multivitaminpräparaten und Vitamin D-enthaltenden Nahrungsergänzungsmitteln sollte vermieden werden.

Calcium-Aufnahme

Während der Behandlung sind ein adäquater Calciumspiegel und eine angemessene Calciumzufuhr vorzugsweise über die Nahrung sicherzustellen. Die gleichzeitige Anwendung calciumhaltiger Arzneimittel in hohen Dosen kann das Risiko für eine Hyperkalzämie erhöhen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Ionenaustauscherharze und Laxantien

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen (z. B. Cholestyramin) oder Laxantien (wie Paraffinöl) kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D vermindern.

Orlistat

Orlistat kann möglicherweise die Resorption von Vitamin D beeinträchtigen, da Vitamin D fettlöslich ist. Vitamin D darf nicht innerhalb von 2 Stunden (vor oder nach) der Gabe von Orlistat und Vitamin-D-Analoga eingenommen werden.

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie Phenytoin und Barbiturate (z. B. Primidon) können aufgrund der Aktivierung des mikrosomalen Enzymsystems die Wirkung von Vitamin D vermindern.

Actinomycin und Imidazol-Antimykotika

Der zytotoxische Wirkstoff Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinflussen die Vitamin-D-Aktivität, indem sie die Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D zu 1,25-Dihydroxyvitamin D durch das Nierenenzym 25-Hydroxyvitamin-D-1-Hydroxylase hemmen.

Rifampicin

Rifampicin kann ebenfalls die Wirksamkeit von Vitamin D₃ durch hepatische Enzyminduktion reduzieren.

Isoniazid

Isoniazid kann die Wirksamkeit von Vitamin D₃ durch Hemmung der metabolischen Aktivierung von Vitamin D reduzieren.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Thiazid-Diuretika

Thiazid-Diuretika vermindern die renale Calciumausscheidung. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-Diuretika oder mit calciumhaltigen Arzneimitteln in hohen Dosen ist eine regelmäßige Kontrolle der Calciumspiegel im Serum erforderlich, da das Risiko für Hyperkalzämie erhöht ist.

Digitalis und andere Herzglykoside

Bei der Behandlung mit Arzneimitteln, die Digitalis und andere Herzglykoside enthalten, kann die Gabe von Vitamin D das Risiko einer toxischen Wirkung von Digitalis (Arrhythmie) erhöhen. Eine strikte medizinische Überwachung ist notwendig und – falls nötig – müssen auch EKG und Calciumspiegel überwacht werden.

Corticosteroide

Systemische Corticosteroide hemmen die Resorption von Calcium. Eine Langzeitanwendung von

Corticosteroiden kann die Wirkung von Vitamin D aufheben.

Magnesium-enthaltende Arzneimittel

Während der Behandlung mit Vitamin D dürfen Magnesium-enthaltende Arzneimittel (wie Antazida) aufgrund des Risikos einer Hypermagnesiämie nicht eingenommen werden.

Phosphor-enthaltende Arzneimittel

In hohen Dosen angewendete phosphorhaltige Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung das Risiko für Hyperphosphatämie erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird dieses hoch dosierte Arzneimittel nicht empfohlen; es sollte ein niedriger dosiertes Arzneimittel angewendet werden. Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine angemessene Zufuhr von Vitamin D erforderlich. Die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte sich nach den nationalen Leitlinien richten.

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Aufnahme 4 000 I.E. Vitamin D (100 µg Cholecalciferol) nicht überschreiten.

Überdosierungen von Vitamin D in der Schwangerschaft müssen vermieden werden, da eine langanhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supravulvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von hoch dosiertem Vitamin D gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Hoch dosiertes Vitamin D soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Vitamin D und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Ist die Behandlung mit axunio Vitamin D3 während der Stillzeit klinisch angezeigt, soll dies auch bei der Gabe von zusätzlichem Vitamin D an das Kind berücksichtigt werden.

Fertilität

Bei einem normalen endogenen Vitamin-D-Spiegel sind keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten. Die Auswirkungen hoher Dosen von Vitamin D auf die Fertilität sind nicht bekannt.

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

Vitamin D hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben möglicher Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen entstehen als Folge einer Überdosierung.

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Kehlkopfödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalzurie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt: Obstipation, Blähungen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhö.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Selten: Pruritus, Ausschlag und Urtikaria.

Hyperkalzämie

Abhängig von Dosis und Behandlungsdauer kann eine schwere und langanhaltende Hyperkalzämie mit ihren akuten (Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychiatrische Symptome, Bewusstseinsstörungen) und chronischen Folgen (vermehrter Harndrang, verstärktes Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nierensteine, Nierenverkalkung, Verkalkung in Geweben außerhalb des Knochens) auftreten.

Sehr selten sind tödliche Verläufe beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

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

Eine Überdosierung des Arzneimittels kann Hypervitaminose, Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie verursachen.

Akute oder chronische Überdosierung von Vitamin D kann zu Hyperkalzämie führen. Die Symptome der Hyperkalzämie sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, psychiatrische Symptome (z. B. Euphorie, Benommenheit und Bewusstseinsstörungen), Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Durst, Polyurie, Bildung von Nierensteinen, Nephrokalzinose, extraossäre Verkalkung und Nierenversagen, Veränderungen im EKG, Arrhythmien und Pankreatitis. In Einzelfällen wurden tödliche Verläufe beschrieben. Chronische Überdosen können aufgrund von Hyperkalzämie zu Gefäß- und Organverkalkungen führen.

In extremen Fällen kann die Hyperkalzämie zu Koma oder sogar Tod führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezielles Antidot existiert nicht. Als erste Maßnahme ist das Vitamin-D-Präparat abzusetzen; eine Normalisierung der Hyperkalzämie infolge einer Vitamin-D-Intoxikation dauert mehrere Wochen. Gleichzeitig ist auch die Anwendung von Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin D und A sowie von Herzglykosiden abzusetzen. Je nach Ausmaß der Hyperkalzämie und dem Zustand des Patienten, z. B. bei Oligoanurie, kann eine Hämodialyse (calciumfreies Dialysat) erforderlich sein. Abgestuft nach dem Ausmaß der Hyperkalzämie ist die Behandlung auf die Symptome ausgerichtet. Rehydratation und Behandlung mit Diuretika, z. B. Furosemid, um eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Bei Hyperkalzämie können Bisphosphonate oder Calcitonin und Corticosteroide verabreicht werden.

Die Spiegel der Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese sind zu überwachen. In schweren Fällen kann eine Überwachung von EKG und zentralem Venendruck erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

Cholecalciferol (Vitamin D₃) wird in der Haut unter Einwirkung von UVB-Strahlen aus 7-Dehydrocholesterin gebildet und in zwei Hydroxylierungsschritten zunächst in der Leber (Position 25) und dann im Nierengewebe (Position 1) in seine biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol überführt. 1,25-Dihydroxycholecalciferol ist zusammen mit Parathormon und Calcitonin wesentlich an der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts beteiligt. Bei einem Mangel an Vitamin D bleibt die Verkalkung des Skeletts aus (Rachitis), oder es kommt zur Knochenentkalkung (Osteomalazie).

Nach Produktion, physiologischer Regulation und Wirkmechanismus ist Vitamin D₃ als Vorstufe eines Steroidhormons anzusehen. Neben der physiologischen Produktion in der Haut kann Cholecalciferol 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vitamin D wird im Dünndarm mühelos resorbiert. Nahrungsaufnahme kann die Resorption von Vitamin D fördern.

Verteilung und Biotransformation

Cholecalciferol und seine Metaboliten zirkulieren an ein bestimmtes Globulin gebunden im Blut. Cholecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol umgewandelt. Danach erfolgt eine weitere Umwandlung in den Nieren zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol. 1,25-Dihydroxycholecalciferol ist der aktive Metabolit, der für die erhöhte Calciumresorption verantwortlich ist. Nicht umgewandeltes Vitamin D wird in Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Studien mit radioaktiv markiertem D₃ ergaben eine Gesamtkörperhalbwertszeit für Vitamin-D₃-Moleküle von ungefähr 62 Tagen.

Elimination

Cholecalciferol und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Galle und die Fäzes ausgeschieden. Ein kleiner Anteil einer verabreichten Dosis wird im Urin gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte in Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden nur nach Expositionen gegenüber hohen Dosen beobachtet. Bei Dosen weit über dem humantherapeutischen Bereich wurde in tierexperimentellen Studien Teratogenität beobachtet. Normale endogene Spiegel von Cholecalciferol haben kein mutagenes (negativer Ames-Test) und kanzerogenes Potenzial. Es liegen keine weiteren relevanten Informationen für die Sicherheitsbeurteilung vor, die über die in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten Angaben hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mittelkettige Triglyceride

All-rac- α -Tocopherolacetat (E307)

Kapselhülle:

Gelatine (E441)

Glycerol (E422)

Patentblau V (E131) (*nur Stärke zu 20 000 I.E.*)

Titandioxid (E171) (*nur Stärke zu 25 000 I.E.*)

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

27 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC/PVDC-Blisterpackungen.

20 000 I.E.

Faltschachtel mit 6, 20, 50 oder 100 Weichkapseln.

25 000 I.E.

Faltschachtel mit 20, 48, 50 oder 100 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 nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Acure Pharmaceuticals Limited

Stephenstown Industrial Park

Balbriggan, Co. Dublin, K32 VR92, Ireland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

axunio Vitamin D3 20 000 I.E. Weichkapseln:

axunio Vitamin D3 25 000 I.E. Weichkapseln:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. November 2022