

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitamin D3 beta 20.000 I.E. Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 500 Mikrogramm Colecalciferol (Vitamin D3, entsprechend 20 000 I.E.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

Transparente, gelbliche, rundliche Weichkapseln (längerer Durchmesser: ca. 9,5 mm) mit einer Naht in der Mitte, gefüllt mit öliger Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Initialbehandlung eines klinisch relevanten Vitamin-D-Mangels bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung und das Therapieschema sollten auf die individuellen klinischen Merkmale des Patienten abgestimmt werden. Die Ernährungsgewohnheiten des Patienten sollten sorgfältig bewertet und der künstlich zugesetzte Vitamin-D-Gehalt bestimmter Lebensmittel berücksichtigt werden.

Erwachsene

Dosierungsempfehlung: Eine Kapsel pro Woche (entsprechend 20 000 I.E.).

Nach dem ersten Monat sollten in Abhängigkeit von den gewünschten Serumwerten von 25-Hydroxycoleciferol (25[OH]D), der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden.

Alternativ können auch nationalen Empfehlungen zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels befolgt werden. Die Dauer der Einnahme ist in der Regel auf den ersten Monat der Behandlung begrenzt, je nach Entscheidung des Arztes.

Nach Abschluss der Behandlung kann der Arzt die prophylaktische Einnahme von Vitamin D in einer niedrigeren Tagesdosis empfehlen.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Vitamin D3 beta darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Vitamin D3 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Da keine Daten zur Dosierung vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen und Stärken können für die Anwendung bei dieser Altersgruppe besser geeignet sein.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird oral eingenommen.

Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden, vorzugsweise mit der Hauptmahlzeit des Tages.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erkrankungen oder Zustände, die zu Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie führen
- Nephrolithiasis und/oder Nephrocalcinose
- Schwere *Nierenfunktionsstörung*
- Hypervitaminose D

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Vitamin D3 beta sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, keine anderen Vitamin-D-haltigen Präparate oder Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmittel gleichzeitig einzunehmen, und es sollte berücksichtigt werden, wie stark der Patient der Sonne ausgesetzt ist.

Sonstige Vitamin-D-Einnahme

Der Gehalt an Vitamin D3 in Vitamin D3 beta sollte bei der Verschreibung anderer Vitamin-D-haltiger Arzneimittel berücksichtigt werden. Zusätzliche Dosen von Vitamin D (einschließlich Vitamin-D-Metaboliten und -Analoga) sollten unter enger ärztlicher Überwachung eingenommen werden. In solchen Fällen ist es erforderlich, den Serumcalciumspiegel und die Calciumausscheidung im Urin häufig zu überwachen.

Pseudohypoparathyreoidismus

Vitamin D3 beta sollte nicht eingenommen werden, wenn ein Pseudohypoparathyreoidismus vorliegt (der Bedarf an Vitamin D3 kann durch die manchmal normale Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D verringert werden, wobei die Gefahr einer langfristigen Überdosierung besteht). In solchen Fällen stehen besser verträgliche Vitamin-D-Derivate zur Verfügung.

Sarkoidose

Vitamin D3 beta sollte Patienten mit Sarkoidose nur mit Vorsicht verschrieben werden, da das Risiko eines erhöhten Abbaus von Vitamin D in seine aktive Form besteht. Diese Patienten sollten im Hinblick auf den Calciumgehalt im Serum und Urin überwacht werden.

Überwachung

Während der anfänglichen Behandlung sollten die Calciumspiegel im Serum kontrolliert und die Nierenfunktion über Messungen des Serumkreatinins überwacht werden. Die Überwachung ist insbesondere bei älteren Patienten wichtig und im Fall von gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika (siehe Abschnitt 4.5), sowie bei immobilisierten Patienten. Bei Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie (mehr als 300 mg (7,5 mmol)/24 Stunden) muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anzeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion (leicht oder mittelschwer) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vitamin D3 beta kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen.

Einnahme von Calcium

Eine angemessene Calciumzufuhr über die Ernährung sollte gewährleistet sein. Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Calciumgabe sollte bei jedem einzelnen Patienten geprüft werden. Calcium Supplemente sollten unter enger ärztlicher Aufsicht verabreicht werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Vitamin D3 beta sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (leicht oder mittelschwer) mit Vorsicht angewendet werden, und die Auswirkungen auf den Calcium- und Phosphatspiegel sollten überwacht werden. Das Risiko einer Kalkablagerung im Weichteilgewebe sollte berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol möglicherweise nicht normal verstoffwechselt und Vitamin D3 beta ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Neigung zur Bildung von Nierensteinen

Colecalciferol sollte nicht von Patienten eingenommen werden, die zur Bildung von calciumhaltigen Nierensteinen neigen. Es gibt keine eindeutigen Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Vitamin-D-Supplementierung und Nierensteinen, aber das Risiko ist plausibel, insbesondere im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Calcium-Supplementierung.

Während der Behandlung ist eine ärztliche Überwachung erforderlich, um eine Hyperkalzämie zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Einnahme von Antikonvulsiva (wie Phenytoin) oder Barbituraten (und möglicherweise anderen Arzneimitteln, die hepatische Enzyme induzieren) kann die Wirkung von Vitamin D verringern, da der Metabolismus erhöht wird.

Die Toxizität von Herzglykosiden wie Digoxin kann aufgrund erhöhter Calciumspiegel während der Behandlung mit Vitamin D zunehmen (Risiko von Herzrhythmusstörungen). Die Patienten sollten durch ein EKG und durch Bestimmung des Calciumspiegels im Serum und Urin überwacht werden.

Glukokortikoide können den Vitamin-D-Stoffwechsel und die Ausscheidung erhöhen. Bei gleichzeitiger Einnahme kann es erforderlich sein, die Dosis von Vitamin D3 beta Kapseln zu erhöhen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl kann die Resorption von Vitamin D₃ im Gastrointestinaltrakt verringern. Orlistat kann möglicherweise die Resorption von Colecalciferol beeinträchtigen, da es fettlöslich ist.

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.

Die gleichzeitige Einnahme von Rifampicin oder Isoniazid kann die Wirkung von Vitamin D aufgrund der Induktion hepatischer Enzyme verringern.

Vitamin D in Form von Calcitriol (1,25(OH)₂D) erhöht die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption und erleichtert auch deren renale Rückresorption, was zu erhöhten Calcium- und Phosphatspiegeln im Serum führt. Dies sollte bei der Planung einer Calcium- und/oder Phosphatsupplementierung zusammen mit Vitamin D berücksichtigt werden. Phosphathaltige Präparate in hohen Dosen können bei gleichzeitiger Verabreichung das Risiko einer Hyperphosphatämie erhöhen.

Vitamin D kann mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Antacida in Wechselwirkung treten. Vitamin D erhöht die Aufnahme von Aluminium aus dem Darm, was zu einer Toxizität durch überschüssiges Aluminium führen kann. Eine Magnesiumbehandlung beeinflusst die Vitamin-D-Konzentration erheblich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und der Stillzeit wird dieses hochdosierte Präparat nicht empfohlen und es sollte ein niedriger dosiertes Präparat angewendet werden. Während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr notwendig. Die empfohlene Tagesdosis für Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit entspricht nationalen Leitlinien und liegt bei etwa 600 I.E. (15 µg Colecalciferol).

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollte die Tagesdosis Vitamin D 4.000 I.E. (100 µg Colecalciferol) nicht überschreiten. Eine Überdosierung von Vitamin D ist während der Schwangerschaft zu vermeiden, da eine langanhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supralvalvulärer Aortenstenose und Retinopathie beim Kind führen kann. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität für hohe Dosen von Vitamin D (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Hochdosiertes Vitamin D sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Vitamin D und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Ist eine Behandlung mit Vitamin D₃ während der Stillzeit klinisch indiziert, sollte dies bei der zusätzlichen Vitamin-D-Gabe an das Kind berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

Vitamin D₃ hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeiten werden wie folgt definiert: gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA System Organ Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immun-systems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Larynxödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperkalzämie und Hyperkalzurie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Verstopfung, Blähungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Pruritus, Exanthem und Urtikaria

In Einzelfällen wurde über einen tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 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 akute oder chronische Überdosierung von Vitamin D kann zu einer Hyperkalzämie führen, d. h. zu einem Anstieg der Calciumkonzentration im Serum und im Urin. Die Symptome der Hyperkalzämie sind nicht sehr spezifisch und bestehen aus Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, häufig in der Anfangsphase und später Verstopfung, Anorexie, Müdigkeit, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche und -krämpfen, Polydipsie, Polyurie, Bildung von Nierensteinen, Nephrokalzinose, Nierenversagen, *Weichteilv erk alk ungen*, Veränderungen der EKG-Messungen, Herzrhythmusstörungen und Pankreatitis. In seltenen und vereinzelt Fällen wird berichtet, dass Hyperkalzämie tödlich ist.

Behandlung einer Überdosierung

Eine Normalisierung der Hyperkalzämie aufgrund einer Vitamin-D-Intoxikation dauert mehrere Wochen. Die Empfehlung für die Behandlung der Hyperkalzämie ist die Vermeidung jeglicher weiterer Vitamin-D-Zufuhr, einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln, diätetischer Zufuhr und der Vermeidung von Sonnenlicht. Auch eine calciumarme oder calciumfreie Diät kann in Betracht gezogen werden.

Eine Rehydrierung und die Behandlung mit Diuretika, z. B. Furosemid, um eine ausreichende Diurese zu gewährleisten, sollten in Betracht gezogen werden. Eine zusätzliche Behandlung mit Calcitonin oder Kortikosteroiden kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Phosphatinfusionen sollten nicht zur Senkung der Hyperkalzämie bei Hypervitaminose D verabreicht werden, da die Gefahr einer metastatischen Verkalkung besteht.

Im Falle einer schweren Überdosierung (insbesondere bei *Oligurie*) ist eine Hämodialysetherapie (calciumfreies Dialysat) angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Calcifediol und Calcitriol, aktive Metaboliten von Colecalciferol, regulieren die Transkriptions- und Translationsprozesse über Steroidrezeptoren in der DNA der Zellkerne und bestimmen die Synthese von Proteinen, die für die Aufnahme von Calcium in den Körper verantwortlich sind, sowie von Proteinen, die die Mineralisierungsprozesse in den Knochen bestimmen.

In seiner biologisch aktiven Form stimuliert Vitamin D3 den Einbau von Calcium in das Osteoid und die Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe.

Im Dünndarm fördert es die schnelle und verzögerte Calciumaufnahme. Auch der passive und aktive Transport von Phosphat wird stimuliert. In der Niere hemmt es die Ausscheidung von Calcium und Phosphat, indem es die tubuläre Resorption fördert.

Zirkulierendes Calcitriol bindet an den Vitamin-D-Rezeptor in den Zielgeweben und aktiviert so auf Vitamin D-reagierende Stoffwechselwege. Calcitriol ist an vielen physiologischen Prozessen beteiligt, unter anderem an der Förderung der Proliferation und Differenzierung von Immunzellen.

Die Produktion des Parathormons (PTH) in den Nebenschilddrüsen wird durch die biologisch aktive Form von Colecalciferol direkt gehemmt. Zusätzlich wird die PTH-Sekretion durch die erhöhte Calciumaufnahme im Dünndarm unter dem Einfluss von biologisch aktivem Colecalciferol gehemmt.

Vitamin-D-Mangel führt bei Erwachsenen und Kindern zu Störungen der Knochenmineralisierung (Osteomalazie bei Erwachsenen), bei Kindern zu Störungen des Knorpelwachstums (Rachitis) oder zu Knochenschwund (Osteoporose). Calcium- und/oder Vitamin-D-Mangel führt zu einer reversiblen, erhöhten Sekretion des Parathormons. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus bewirkt einen verstärkten Abbau des Knochengewebes, der bei Kindern zu Knochendeformationen und bei Erwachsenen zu einer verminderten Knochenmasse und im Extremfall zu Knochenbrüchen führen kann.

Zu den Ursachen des Vitamin-D-Mangels gehören: Ernährungsmängel, unzureichende UV-Exposition [Bewohner hoher Breitengrade ($> 35^\circ$)], Menschen, die sich überwiegend in geschlossenen Räumen aufhalten, nachts arbeiten oder dunkle Haut haben], schlechte Aufnahme aus dem Darm und schlechte Verdauung der Nährstoffe, Zirrhose und Nierenversagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Colecalciferol aus Nahrungsquellen wird in Anwesenheit von Nahrungsfetten und Gallensäuren fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert.

Verteilung

Colecalciferol wird in den Fettzellen gespeichert, erhebliche Mengen sind auch in den Muskeln zu finden. Seine biologische Halbwertszeit beträgt etwa 50 Tage.

Nach einer einmaligen oralen Gabe von Colecalciferol werden die maximalen Serumkonzentrationen der primären Speicherform 25(OH)D₃ nach etwa 7 Tagen erreicht. Vitamin D₃ gelangt mit Hilfe eines spezifischen Transportproteins (Vitamin-D-bindendes Protein) in die Leber.

Biotransformation

Colecalciferol wird durch mikrosomale Hydroxylase zu 25-Hydroxycalciferol (25(OH)D₃, Calcidiol), der primären Speicherform von Vitamin D₃, metabolisiert. 25(OH)D₃ wird in der Niere einer sekundären Hydroxylierung unterzogen, um den vorherrschenden aktiven Metaboliten 1,25-Hydroxycalciferol (1,25(OH)₂D₃, Calcitriol) zu bilden. Die Metaboliten zirkulieren gebunden an einem spezifischem α -Globin im Blut.

Die Herstellung von Calcitriol aus Calcifediol wird durch das 1-Alpha-Hydroxylase-Enzym CYP27B1 katalysiert, das in der Niere und allen auf Vitamin D reagierenden Geweben vorkommt. CYP24A1, das sich in diesen Geweben befindet, baut sowohl Calcifediol als auch Calcitriol zu inaktiven Metaboliten ab.

Elimination

25(OH)D₃ wird langsam, mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 50 Tagen, aus dem Serum ausgeschieden.

Colecalciferol und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Galle und die Fäzes ausgeschieden.

Nach hohen Dosen von Colecalciferol können die Serumkonzentrationen von 25(OH)D₃ über Monate hinweg erhöht sein. Eine durch Überdosierung ausgelöste Hyperkalzämie kann über Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in präklinischen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Verabreichung wurden nur bei hohen Dosierungen beobachtet. Bei Dosen, die weit über dem humantherapeutischen Bereich lagen, wurden in *tierexperimentellen Studien* teratogene Wirkungen beobachtet. Für normale endogene *Colecalciferolspiegel* wurde kein mutagenes (negativ im Ames-Test) oder *konzernogenes* Potential gefunden. Es liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Daten vor, die nicht in anderen Teilen der Fachinformation erwähnt wurden (siehe Abschnitte 4.6 und 4.9).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

all-rac- α -Tocopherolacetat (Ph.Eur.)

Mittelkettige Triglyceride

Kapselhülle:

Gelatine

Glycerol

Gereinigtes Wasser

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 Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Weichkapseln sind in PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen verpackt.

Die Blisterpackung enthält 2, 4, 10, 20, 30, 50 oder 56 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

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel. 0821 748810
Fax 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7012004.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.04.2024

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig