

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Weichgelatine kapsel enthält 500 µg Colecalciferol (entsprechend 20.000 I.E. Vitamin D₃).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichgelatine kapsel enthält außerdem 16,5 mg partiell dehydratisiertes Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Hellgelbe, klare, transparente, runde Weichgelatine kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Initialbehandlung eines symptomatischen Vitamin-D-Mangelzustands bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis: 1 Kapsel (20.000 I.E. Vitamin D₃) wöchentlich

Nach dem ersten Behandlungsmonat können niedrigere Dosen 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 nationalen Empfehlungen zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels gefolgt werden.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Keine Dosisanpassung nötig.

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung

Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten im Ganzen (nicht zerkaut) mit Wasser geschluckt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften – „Resorption“).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Krankheiten oder Zustände, die zu einer Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie führen
- Pseudohypoparathyreoidismus
- Hypervitaminose D
- Nierensteine
- schwere Nierenfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, eingeschränkter renaler Calcium- und Phosphatausscheidung, Neigung zur Bildung von Nierensteinen (Calculi), Behandlung mit Benzothiadiazin-Derivaten und bei immobilisierten Patienten mit Vorsicht angewendet werden (Risiko von Hyperkalzämie, Hyperkalzurie). Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel im Plasma und im Urin überwacht werden. Das Risiko von Weichteilverkalkungen sollte beachtet werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert und es sollten andere Formen von Vitamin D angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Der aktive Metabolit von Vitamin D₃ (1,25-Dihydroxycholecalciferol) kann den Phosphat Haushalt beeinflussen. Daher sollte bei einem Anstieg der Phosphat Spiegel eine Behandlung mit Phosphatbindern in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die unter Sarkoidose oder anderen granulomatösen Erkrankungen leiden, da das Risiko einer verstärkten Umwandlung von Vitamin D in seinen aktiven Metaboliten besteht. Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel in Plasma und Urin überwacht werden.

Während einer Langzeitbehandlung mit Colecalciferol Aristo 20.000 I.E., oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollten die Calciumspiegel im Serum und im Urin und die Nierenfunktion durch Messung des Serumkreatinins überwacht werden.

Es sollte berücksichtigt werden, dass eine Vitamin-D-Zufuhr durch andere Quellen erfolgen kann. Vitamin D ist fettlöslich und kann sich im Körper anreichern. Bei einer Überdosierung und langfristigen Behandlung mit hohen Dosen kann es zu toxischen Wirkungen kommen. Daher sollte die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden.

Im Falle von Hypercalcämie oder Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion muss die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Es empfiehlt sich, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen, wenn der Calciumgehalt im Harn 7,5 mmol/24 Stunden (300 mg/24 Stunden) überschreitet.

Bei Patienten unter einer kardiovaskulären Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 – Herzglykoside einschließlich Digitalis oder Diuretika).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die mit Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. behandelt werden, ist eine enge medizinische Überwachung des Calcium- und Phosphatgleichgewichts erforderlich.

Es wurde berichtet, dass die orale Verabreichung von hochdosiertem Vitamin D (500.000 I.E. durch einen einzelnen jährlichen Bolus) bei älteren Patienten zu einem erhöhten Risiko für Frakturen führt, wobei der größte Anstieg während der ersten 3 Monate nach der Verabreichung auftritt.

Für bestimmte Patienten sollte die Notwendigkeit zusätzlicher Calciumsupplementierung in Betracht gezogen werden. Calciumpräparate sollten unter engmaschiger medizinischer Überwachung gegeben werden.

Eine ärztliche Überwachung ist während der Behandlung erforderlich, um eine Hyperkalzämie zu vermeiden. In solchen Fällen werden die Calciumspiegel in Serum und Urin überwacht (siehe oben).

Dieses Arzneimittel enthält partiell dehydratisiertes Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. wird für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin oder Barbituraten kann wegen der metabolischen Aktivierung die Wirkung von Vitamin D vermindern. Die gleichzeitige Anwendung von Glucocorticoiden kann die Wirkung von Vitamin D vermindern.

Rifampicin kann die Wirksamkeit von Vitamin D durch hepatische Enzyminduktion reduzieren.

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

Thiazid-Diuretika erhöhen das Risiko einer Hyperkalzämie aufgrund der Verringerung der renalen Calciumausscheidung. Die Calciumspiegel im Plasma und im Urin sollten daher während einer Langzeittherapie überwacht werden.

Vitamin D kann die intestinale Absorption von Aluminium erhöhen.

Die toxische Wirkung von Digitalis und anderen Herzglykosiden kann durch die orale Gabe von Calcium kombiniert mit Vitamin D verstärkt werden. Eine strikte medizinische Überwachung ist notwendig und – falls nötig – müssen auch EKG und Calciumspiegel im Plasma und im Urin überwacht werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauschharzen wie Cholestyramin, Colestipolhydrochlorid, Orlistat oder Laxantien wie Paraffinöl kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D vermindern.

Der zytotoxische Wirkstoff Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird dieses hoch dosierte Präparat nicht empfohlen und ein niedriger dosiertes Präparat sollte angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Colecalciferol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die empfohlene tägliche Einnahme bei Schwangeren beträgt 400 I.E., jedoch kann bei Frauen, bei denen von einem Vitamin-D-Mangel ausgegangen wird, eine höhere Dosis (bis zu 2.000 I.E./Tag) erforderlich sein. Frauen sollten während der Schwangerschaft den Rat ihres Arztes befolgen, da ihr Bedarf abhängig von der Schwere ihrer Krankheit und ihrem Ansprechen auf die Behandlung schwanken kann.

Stillzeit

Vitamin D kann bei Bedarf stillenden Patientinnen verschrieben werden. Dieses Ergänzungsmittel ersetzt nicht die Gabe von Vitamin D beim Neugeborenen. Eine Überdosierung bei Säuglingen wurde trotz Anwendung bei stillenden Müttern nicht beobachtet. Dennoch sollte der Arzt, wenn er gestillten Kindern zusätzlich Vitamin D verschreibt, die Dosis aller zusätzlichen Vitamin-D-Gaben berücksichtigen, die die Mutter erhält, da Vitamin D und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Fertilität

Bei einem normalen endogenen Vitamin-D-Spiegel sind keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

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

Colecalciferol Aristo 20.000 I.E. hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalzurie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Obstipation, Flatulenz, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhö.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Pruritus, Exanthem und Urticaria.

Abhängig von Dosis und Behandlungsdauer kann eine schwerwiegende und lang

anhaltende Hyperkalzämie mit ihren akuten (Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychische Symptome, Bewusstseinsstörungen) und chronischen (vermehrter Harndrang, verstärktes Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nierensteine, Nierenverkalkung, Verkalkung in Geweben außerhalb des Knochens) Folgen auftreten.

Sehr selten sind tödliche Verläufe beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

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

Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Colecalciferol (Vitamin D₃) besitzen nur eine relativ geringe therapeutische Breite. Bei Erwachsenen mit normaler Funktion der Nebenschilddrüsen liegt die Schwelle für Vitamin-D-Intoxikationen zwischen 40.000 und 100.000 I.E. pro Tag über 1 bis 2 Monate. Säuglinge und Kleinkinder können schon auf weitaus geringere Konzentrationen empfindlich reagieren. Deshalb sollte Vitamin D immer unter ärztlicher Aufsicht genommen werden.

Akute und 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, Nephrocalcinose, extraossäre Verkalkung und Nierenversagen, Veränderungen im EKG, Arrhythmien und Pankreatitis. In Einzelfällen wurde ihr Verlauf als tödlich beschrieben. Chronische Überdosen können aufgrund von Hyperkalzämie zu Gefäß- und Organverkalkungen führen.

Überdosierung während der Schwangerschaft:

Sehr hohe Dosen während der Schwangerschaft wurden mit dem Auftreten einer Aortenstenose und idiopathischen Hyperkalzämie bei Neugeborenen in Verbindung gebracht. Des Weiteren wurden Gesichtsanomalien, körperliche und geistige Retardierung, Strabismus, Zahnschmelzdefekte, Kraniosynostosis, supraaortale Aortenstenose, Pulmonalstenose, Leistenbruch, Kryptorchismus bei männlichen Nachkommen sowie vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei weiblichen Nachkommen berichtet. Siehe Abschnitt 4.6.

Es liegen jedoch auch Fallberichte über gesunde Kinder von Müttern vor, die vor der Geburt sehr hohe Dosen zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus erhalten hatten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezielles Antidot existiert nicht. Als erste Maßnahme ist das Vitamin-D-Präparat abzusetzen; eine Normalisierung der Hypercalcämie infolge einer Vitamin-D-Intoxikation dauert mehrere Wochen. 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 Biphosphonate oder Calcitonin und Corticosteroide verabreicht werden. Wenn eine massive Dosis eingenommen wurde, kann eine Magenentleerung zusammen mit der Verabreichung von Kohle in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

In seiner biologisch aktiven Form stimuliert Vitamin D₃ die Calciumresorption im Darm, die Aufnahme von Calcium in die Knochenmatrix und die Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Dünndarm führt es zur schnellen und verzögerten Calciumaufnahme. Der passive und aktive Transport von Phosphat werden ebenfalls angeregt. In den Nieren hemmt es die Ausscheidung von Calcium und Phosphat durch eine Erhöhung der tubulären Rückresorption. Die Produktion des Parathormons (PTH) in den Nebenschilddrüsen wird direkt durch die biologisch aktive Form des Vitamin D₃ gehemmt. Das biologisch aktive Vitamin D₃ führt zudem im Dünndarm zu einer erhöhten Calciumaufnahme, was die PTH-Sekretion zusätzlich hemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In alimentären Dosen wird Vitamin D₃ fast vollständig resorbiert. Da Vitamin D₃ gemeinsam mit Fetten resorbiert wird, kann die Anwendung während der Hauptmahlzeit des Tages die Resorption möglicherweise begünstigen.

Verteilung

Vitamin D wird im Fettgewebe gespeichert und hat eine biologische Halbwertszeit von ungefähr 50 Tagen. Nach einer einzelnen Vitamin-D₃-Gabe erreicht der aktive Metabolit 25-Hydroxycholecalciferol nach etwa einer Woche seine maximalen Serumkonzentrationen.

Biotransformation

Zuerst wird es in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert, danach erfolgt eine weitere Hydroxylierung in den Nieren zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol).

Elimination

25-Hydroxycholecalciferol wird anschließend langsam eliminiert, wobei die scheinbare Halbwertszeit im Serum aufgrund der langsamen Eliminierung der Ausgangssubstanz etwa 50 Tage beträgt. 25-Hydroxycholecalciferol wird zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol verstoffwechselt. Nach der Gabe hoher Vitamin-D₃-Dosen können die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxycholecalciferol ein oder zwei Monate lang erhöht sein. Eine durch eine Überdosierung hervorgerufene Hyperkalzämie kann mehrere Wochen lang anhalten. Die Metaboliten zirkulieren an ein bestimmtes α -Globulin gebunden im Blut. Vitamin D und seine Metaboliten werden hauptsächlich biliär und über die Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nichtklinischen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen Exposition des Menschen liegen, was darauf hindeutet, dass eine solche Toxizität nur bei chronischer Überdosierung auftreten kann, die zur Hyperkalzämie führen kann.

Colecalciferol ist bei Tieren in hohen Dosen nachweislich teratogen (415-Fache der Dosis für Menschen). Nachkommen trächtiger Kaninchen, die mit hohen Vitamin-D-Dosen behandelt wurden, wiesen Läsionen auf, die anatomisch denen einer supravalvulären Aortenstenose glichen, und der Nachwuchs ohne derartige Veränderungen zeigte vaskuläre Toxizitätserscheinungen, die denen einer akuten Vitamin-D-Toxizität bei Erwachsenen glichen. Bei Mäusen zeigt Colecalciferol zudem fetotoxische Wirkungen, was dazu führt, dass trächtige Mäuse, die mittlere und hohe Vitamin-D-Dosen erhalten, weniger und kleinere Nachkommen hatten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mittelkettige Triglyceride
 all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Ph. Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
 Glycerol
 Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph. Eur.)
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium Blister
 Packungsgrößen: 4 Weichkapseln/6 Weichkapseln/14 Weichkapseln/50 Weichkapseln
 Packungsgröße: 56 (4 × 14) Weichkapseln (Klinikpackung)

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 regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

98289.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26/01/2018

10. STAND DER INFORMATION

08/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin