

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colecalciferol Invos 25.000 I.E. Weichkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 0,625 mg Colecalciferol (Vitamin D3, entsprechend 25.000 I.E.).

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Ovale, opak-weiße Weichkapsel der Größe 3. Die Weichkapsel ist ca. 11,3 mm lang und ca. 6,9 mm breit.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Zur Anfangsbehandlung von klinisch relevanten Vitamin-D-Mangelzuständen bei Erwachsenen.

Colecalciferol Invos 25.000 I.E. Weichkapseln sind zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosis muss, abhängig vom Ausmaß der notwendigen Vitamin-D-Supplementierung, individuell festgelegt werden. Die individuelle Dosierung ist vom behandelnden Arzt in Abhängigkeit vom Ausmaß der notwendigen Vitamin-D-Supplementierung festzulegen.

Für die Therapie müssen die Essgewohnheiten des Patienten genau erfragt und der Vitamin-D-Gehalt bestimmter angereicherter Nahrungsmittel berücksichtigt werden.

*Anfangsbehandlung von klinisch relevanten Vitamin-D-Mangelzuständen (Serumspiegel < 25 nmol/l bzw. < 10 ng/ml) bei Erwachsenen:*

- 1 Weichkapsel mit 25.000 I.E. pro Woche für bis zu 4 Wochen

Nach dem ersten Monat ist eine Erhaltungstherapie mit geringeren Dosen in Abhängigkeit vom gewünschten Serumspiegel von 25-Hydroxycolecalciferol (25(OH)D), vom Schweregrad des Mangelzustands und vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung zu erwägen.

Alternativ ist eine Dosierung nach den nationalen Empfehlungen zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels möglich. Die Anwendungsdauer ist in der Regel auf den ersten Behandlungsmonat begrenzt und liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Die Behandlung muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, da je nach Ansprechen des Patienten eine unterschiedliche Dosis erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

##### Besondere Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörungen*

Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich.

### *Nierenfunktionsstörungen*

Colecalciferol Invos darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Colecalciferol Invos soll bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

#### *Zum Einnehmen.*

Die Weichkapseln sind unzerteilt (unzerkaut) mit Wasser einzunehmen.

### **4.3. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen/Störungen, die mit einer Hyperkalzämie und/oder Hyperkalziurie einhergehen
- Calciumhaltige Nierensteine, Nephrokalzinose, D-Hypervitaminose
- Schwere Nierenfunktionsstörungen

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei therapeutischer Dosierung muss die Dosis für den Patienten individuell auf Basis regelmäßiger Kontrollen der Calciumspiegel festgelegt werden. Bei einer Langzeitbehandlung müssen der Serum-Calciumspiegel, die Calciumausscheidung über den Harn und die Nierenfunktion überwacht werden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, die gleichzeitig Herzglykoside oder Diuretika einnehmen/anwenden (siehe Abschnitt 4.5), bei Patienten mit Hyperphosphatämie und bei Patienten mit erhöhtem Lithiasisrisiko. Im Falle einer Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie (über 300 mg bzw. 7,5 mmol in 24 Stunden) muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Einschränkungen der Nierenfunktion muss die Dosis reduziert oder die Anwendung abgebrochen werden.

### Nierenfunktionsstörungen

Vitamin D darf bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden, und die Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphatspiegel müssen überwacht werden. Das Risiko von Weichteilverkalkungen ist zu beachten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert, daher müssen andere Formen von Vitamin D angewendet werden.

### Pseudohypoparathyreoidismus

Colecalciferol Invos ist bei Pseudohypoparathyreoidismus nicht einzunehmen (der Vitamin-D-Bedarf kann durch die manchmal normale Vitamin-D-Empfindlichkeit herabgesetzt sein, sodass langfristig das Risiko einer Überdosierung besteht). Für solche Fälle stehen leichter steuerbare Vitamin-D-Derivate zur Verfügung.

### Sarkoidose

Bei der Verschreibung von Vitamin D<sub>3</sub> für Patienten mit Sarkoidose ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Umwandlung von Vitamin D in seine aktive Form besondere Vorsicht erforderlich. Die Calciumspiegel in Blut und Harn müssen bei diesen Patienten überwacht werden.

## Gleichzeitige Anwendung von Multivitaminpräparaten

Bei gleichzeitiger Verschreibung anderer Arzneimittel, die Vitamin D enthalten, muss der Vitamin-D-Gehalt von Colecalciferol Invos berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Multivitaminpräparaten und Nahrungsergänzungsmitteln, die Vitamin D enthalten, ist zu vermeiden.

Arzneimittel, die über eine Hemmung der Knochenresorption wirken, verringern den aus den Knochen stammenden Calciumanteil. Um dies zu vermeiden, ist es – ebenso wie auch begleitend zur Behandlung mit Arzneimitteln, die den Knochenaufbau fördern – notwendig, Vitamin D zu geben um angemessene Calciumspiegel sicherzustellen.

## Kinder und Jugendliche

Colecalciferol Invos soll bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht angewendet werden. Die verfügbaren Studiendaten sind zu begrenzt, um eine ausreichend zuverlässige Basis für die sichere Anwendung sehr hoher Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen zu bieten.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Anwendung von calciumhaltigen Produkten in hohen Dosen ist das Hyperkalzämierisiko erhöht.

Thiazid-Diuretika reduzieren die Ausscheidung von Calcium über den Urin. Aufgrund des erhöhten Hyperkalzämierisikos sind regelmäßige Kontrollen des Serum-Calciumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika oder hochdosierter Einnahme von calciumhaltigen Produkten notwendig.

Bei einer Behandlung mit Digitalispräparaten oder anderen Herzglykosiden kann die Einnahme von Vitamin D das Risiko toxischer Digitaliswirkungen (Arrhythmien) erhöhen. Hier sind eine engmaschige ärztliche Überwachung und gegebenenfalls Kontrollen von EKG und Calciumspiegel erforderlich.

Systemische Kortikosteroide hemmen die Calciumresorption. Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden kann die Wirkung von Vitamin D aufheben.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauschern (z.B. Colestyramin) oder Laxantien (wie Paraffinöl) kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D vermindern.

Orlistat kann die Resorption von fettlöslichen Substanzen wie Vitamin D beeinträchtigen. Vitamin D soll daher nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach einer Gabe von Orlistat oder Vitamin-D-Analoga eingenommen werden.

Magnesiumhaltige Arzneimittel (z.B. Antazida) dürfen während einer Behandlung mit Vitamin D nicht eingenommen werden, da das Risiko einer Hypermagnesiämie besteht.

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

Wird Vitamin D gleichzeitig mit Calcitonin, Etidronat, Galliumnitrat, Pamidronat oder Plicamycin angewendet, kann es die Wirkung dieser Arzneimittel bei der Behandlung einer Hyperkalzämie antagonisieren.

Hochdosierte Phosphor-haltige Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung das Risiko für eine Hyperphosphatämie erhöhen.

Das Zytostatikum Actinomycin sowie die Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D, da sie die Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D in 1,25-Dihydroxy-Vitamin D durch das renale Enzym 25-Hydroxy-Vitamin-D1-Hydroxylase hemmen.

Rifampicin kann durch Enzyminduktion in der Leber die Wirksamkeit von Vitamin D3 ebenfalls vermindern.

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

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Colecalciferol bei schwangeren Frauen vor. Vitamin-D-Mangel ist für Mutter und Kind schädlich. Hohe Dosen Vitamin D zeigten in tierexperimentellen Studien teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Überdosierung von Vitamin D muss während der Schwangerschaft vermieden werden, da eine lang anhaltende Hyperkalzämie beim Kind zu körperlicher und geistiger Retardierung, supraaortaler Aortenstenose und Retinopathie führen kann.

Die Anwendung von Colecalciferol Invos während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Vitamin D3 und seine Metaboliten treten in die Muttermilch über. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse bei Säuglingen beobachtet. Colecalciferol Invos kann während der Stillzeit in den empfohlenen Dosierungen bei Vitamin-D-Mangel angewendet werden. Das ist bei zusätzlichen Gaben von Vitamin D an den Säugling zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Colecalciferol auf die Fertilität vor. Bei normalen endogenen Vitamin-D-Spiegeln sind jedoch keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

#### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Colecalciferol Invos hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8. Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit der unten angeführten möglichen Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

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 sind Folge einer Überdosierung.

##### Erkrankungen des Immunsystems:

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

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalziurie.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria.

In Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung können schwere und anhaltende Hyperkalzämien mit ihren akuten (Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychiatrische Symptome, Bewusstseinsverlust) und chronischen (vermehrte Miktion, verstärkter Durst, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Nierensteine, Nephrokalzinose, Verkalkungen extraossärer Gewebe) Folgen auftreten.

Sehr selten wurden Todesfälle beschrieben (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 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 anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <https://www.basg.gv.at/>

## **4.9. Überdosierung**

### Symptome einer Überdosierung

Bei Erwachsenen mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion liegt die Schwelle für eine Vitamin-D-Intoxikation bei 40.000 bis 100.000 I.E. pro Tag über 1–2 Monate. Säuglinge und Kleinkinder können schon auf weitaus geringere Konzentrationen empfindlich reagieren. Vitamin D muss daher immer unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Eine Überdosierung des Arzneimittels kann zu Hypervitaminose, Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie führen.

Akute und chronische Vitamin-D-Überdosierungen können eine Hyperkalzämie verursachen. Symptome der Hyperkalzämie sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, psychiatrische Symptome (z.B. Euphorie, Benommenheit und Bewusstseinsstörungen), Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Durst, Polyurie, Nierensteinbildung, Nephrokalzinose, extraossäre Verkalkungen und Niereninsuffizienz, EKG-Veränderungen, Arrhythmien und Pankreatitis. In Einzelfällen wurden tödliche Verläufe beschrieben. Chronische Überdosierung kann Gefäß- und Organverkalkungen infolge einer Hyperkalzämie verursachen.

In Extremfällen kann die Hyperkalzämie zum Koma oder sogar zum Tod führen.

### Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Die erste Maßnahme besteht im Absetzen des Vitamin-D-Präparates; die Normalisierung der erhöhten Calciumspiegel dauert nach einer Vitamin-D-Intoxikation mehrere Wochen.

Zugleich ist auch die Anwendung von Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin D und A sowie von Herzglykosiden zu beenden. In Abhängigkeit vom Grad der Hyperkalzämie und vom Zustand des Patienten (z.B. bei Oligo-/Anurie) kann eine Hämodialyse (mit calciumfreien Dialysat) erforderlich werden.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und abgestuft nach dem Grad der Hyperkalzämie. Rehydrierung und Gabe von Diuretika, z.B. Furosemid, zur Sicherung einer ausreichenden Diurese. Bei Hyperkalzämie können Bisphosphonate oder Calcitonin und Kortikosteroide gegeben werden.

Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen kann eine Überwachung von EKG und Zentralvenendruck notwendig sein.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Colecalciferol (Vitamin D3) wird unter Einwirkung von UV-Strahlen in der Haut gebildet und in zwei Hydroxylierungsschritten zunächst in der Leber (Position 25) und dann im Nierengewebe (Position 1) in seine biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycolecalciferol umgewandelt. Zusammen mit Parathormon und Calcitonin ist 1,25-Dihydroxycolecalciferol wesentlich an der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts beteiligt. Bei einem Mangel an Vitamin D bleibt die Verkalkung des Skeletts aus (dies führt zur Rachitis) oder es kommt zur Knochenentkalkung (mit der Folge einer Osteomalazie).

Hinsichtlich Bildung, physiologischer Regulation und Wirkmechanismus ist Vitamin D3 als Vorstufe eines Steroidhormons anzusehen. Neben der physiologischen Bildung in der Haut kann Colecalciferol mit der Nahrung oder als Arzneimittel zugeführt werden. Da auf letzterem Wege die physiologische Produkthemmung der kutanen Vitamin-D-Synthese umgangen wird, sind Überdosierungen und Intoxikationen möglich. Ergocalciferol (Vitamin D2) wird in Pflanzen gebildet. Vom Menschen wird es wie Colecalciferol metabolisch aktiviert und übt qualitativ und quantitativ die gleichen Wirkungen aus.

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

Mangelerscheinungen können unter anderem bei unreifen Frühgeborenen, mehr als sechs Monate ausschließlich gestillten Säuglingen ohne calciumhaltige Beikost und streng vegetarisch ernährten Kindern auftreten. Ursache für einen selten vorkommenden Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen können ungenügende alimentäre Zufuhr, ungenügende UV-Exposition, Malabsorption und Maldigestion, Leberzirrhose sowie Niereninsuffizienz sein.

### **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Vitamin D*

Sonneneinstrahlung: Durch UVB-Licht wird das in der Haut vorhandene 7-Dehydrocholesterol zu Colecalciferol umgewandelt.

#### Resorption

Vitamin D wird im Dünndarm schnell resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird die Vitamin-D-Resorption potenziell gesteigert.

### Verteilung und Biotransformation

Colecalciferol und seine Metaboliten sind im Blut an ein spezifisches Globulin gebunden. In der Leber wird Colecalciferol durch Hydroxylierung in 25-Hydroxycolecalciferol umgewandelt. Anschließend erfolgt in der Niere eine weitere Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxycolecalciferol. 1,25-Dihydroxycolecalciferol ist der aktive Metabolit und verantwortlich für die Steigerung der Calciumaufnahme. Vitamin D, das nicht metabolisiert wird, wird im Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Nach einmaliger oraler Dosis von Colecalciferol wird der maximale Serumspiegel der primären Speicherform nach etwa 7 Tagen erreicht. 25(OH)D<sub>3</sub> wird dann mit einer ungefähren Serumhalbwertszeit von etwa 50 Tagen eliminiert. Colecalciferol und seine Metaboliten werden hauptsächlich über Galle und Stuhl ausgeschieden.

### Elimination

Vitamin D wird hauptsächlich über Galle und Fäzes ausgeschieden, ein geringer Prozentanteil findet sich im Urin.

### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde eine Störung in der Verstoffwechslung und Ausscheidung von Vitamin D beschrieben.

## **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei weit über dem humantherapeutischen Bereich liegenden Dosen wurden in tierexperimentellen Studien teratogene Wirkungen beobachtet. Über die an anderen Stellen in dieser Fachinformation (siehe Abschnitte 4.6 und 4.9) aufgeführten Informationen hinaus gibt es keine weiteren relevanten Daten.

Colecalciferol hat kein mutagenes Potenzial (Ames-Test negativ). Tests zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt*

Butylhydroxytoluol (BHT)  
Mittelkettige Triglyzeride

#### *Kapselhülle*

Gelatine  
Glycerol  
Titandioxid (E 171)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Opak-weiße PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen zu 4, 6, 12, 14, 50 oder 56 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Invos Hellas S.M.P.C  
196, Kifisias Av.  
15231 Chalandri  
Griechenland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 140356

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07/10/2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

11/2022

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.