

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

THORENS 25.000 I.E. /2,5 ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 2,5 ml-Einzellösung-Flasche Lösung zum Einnehmen enthält: 0,625 mg Colecalciferol (Vitamin D₃), entsprechend 25.000 I.E.

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 10.000 I.E. Colecalciferol (Vitamin D₃), 0,25 mg entsprechend.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen in einer Flasche

Klare und farblose bis grünlich-gelbe, ölige Lösung ohne sichtbare feste Partikel bzw. Niederschlag.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bei Erwachsenen zur initialen Behandlung eines klinisch relevanten Vitamin D-Mangels.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Empfohlene Dosis: Eine Flasche (25.000 I.E.) pro Woche

Nach dem ersten Monat können in Abhängigkeit von den gewünschten 25-Hydroxycolecalciferol(25(OH)D)-Serumspiegeln, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung niedrigere Dosierungen in Erwägung gezogen werden.

Alternativ können die nationalen Dosierungs-empfehlungen zur Behandlung von Vitamin D-Mangel eingehalten werden.

Besondere Patientengruppen

Dosis bei eingeschränkter Leberfunktion: Eine Anpassung ist nicht erforderlich.

Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion: Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung: eine spezifische Anpassung ist nicht erforderlich. Colecalciferol darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche:

THORENS 25.000 I.E./2,5 ml wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit:

THORENS 25.000 I.E./2,5 ml wird nicht empfohlen

Art der Anwendung

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

Das Produkt sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

THORENS schmeckt nach Olivenöl. THORENS kann ohne Nahrung direkt aus der Flasche eingenommen werden, oder, um die Einnahme zu erleichtern, kann es auch

kurz vor der Einnahme mit einer kleinen Menge kalter oder lauwarmer Nahrung gemischt werden. Der Patient sollte darauf achten, die gesamte Dosis einzunehmen.

Siehe auch Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Colecalciferol (Vitamin D₃) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hyperkalzämie, Hyperkalzurie
- Hypervitaminose D
- Nierensteine (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose) bei Patienten mit aktueller chronischer Hyperkalzämie
- Schwere Niereninsuffizienz

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 Weichteile muss berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal verstoffwechselt, weshalb andere Arten von Vitamin D verwendet werden müssen.

Bei Patienten, die wegen kardiovaskulären Erkrankungen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – „Herzglykoside wie Digitalis“), ist Vorsicht geboten.

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 sollten die Calciumspiegel in Serum und Urin überwacht werden.

Für die Gesamtdosis von Vitamin D₃ müssen andere Vitamin D-haltige Arzneimittel, mit Vitamin D₃ angereicherte Lebensmittel, mit Vitamin D 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 der begleitenden Calcium-Substitution. Die Notwendigkeit für zusätzliche Calcium-Substitution sollte für einzelne Patienten in Betracht gezogen werden. Die Gabe von Calciumpräparaten sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Bei der oralen Verabreichung von hochdosiertem Vitamin D₃ (500.000 I.E. durch einen einzigen jährlichen Bolus) wurde ein erhöhtes Frakturrisiko bei älteren Patienten berichtet, wobei der größte Anstieg in den ersten 3 Monaten nach der Dosierung war.

Während einer Langzeitbehandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 1.000 I.E. 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 kann die Gabe von Vitamin D₃ das Risiko der Digitalis-Toxizität (Arrhythmie) erhöhen. Eine strenge ärztliche Kontrolle ist erforderlich, gegebenenfalls mit Überwachung der Serum-Calciumspiegel und EKG-Überwachung.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionen austauscherharzen wie Colestyramin, Colestipolhydrochlorid, Orlistat oder mit Laxantien wie Paraffinöl kann die Absorption 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von THORENS 25.000 I.E./2,5 ml Lösung zum Einnehmen während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen. Es sollte eine Formulierung mit niedriger Wirkstärke verwendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Colecalciferol (Vitamin D₃) bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die empfohlene tägliche Einnahme für schwangere Frauen beträgt 400 I.E., bei Frauen, bei denen man von einer Vitamin D₃-Mangelkrankung ausgeht, kann eine höhere Dosis erforderlich sein (bis zu 2.000 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 mit Vitamin D₃ variieren kann und dessen Metaboliten in der Muttermilch ausgeschieden werden.

Stillzeit

Vitamin D₃ und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. 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.

THORENS 25.000 I.E. /2,5 ml

Lösung zum Einnehmen

Es wurde keine Überdosierung bei Säuglingen beobachtet, die durch stillende Mütter verursacht wurde, der Arzt sollte jedoch bei der Verordnung von Vitamin D₃ für ein gesästliches Kind die Dosis der zusätzlichen Vitamin D₃-Gaben an die Mutter berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von THORENS auf die Fertilität vor. Man geht aber davon aus, dass normale endogene Mengen an Vitamin D keine nachteiligen Wirkungen auf die Fertilität haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalziurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Seiten: 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzugeben.

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 bei Erwachsenen 300 mg/24 Stunden und bei Kindern 4–6 mg/kg/Tag 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 durchgeführt 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 Nebenschildrüsen 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 aktivem Vitamin D₃ gehemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vitamin D₃ ist bekannt.

Resorption

Vitamin D₃ wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt in Gegenwart von Galle absorbiert, 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 Metabolite zirkulieren im Blut an 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 Praktische 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 Hyperkalzämie 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 angewandten Dosen entsprechen, hat Colecalciferol (Vitamin D₃) keine teratogene Aktivität. Colecalciferol (Vitamin D₃) hat kein mutagenes Potenzial und keine karzinogene Aktivität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Olivenöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Flasche im Umlkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Flasche aus Braunglas (Typ III) mit 2,5 ml Lösung zum Einnehmen mit einer Verschlusskappe aus Polypropylen und Polyethylen.
Packungen mit 1 Einzeldosis-Flasche und 4 Einzeldosis-Flaschen.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

THORENS ist vorzugsweise mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften – „Resorption“). Bewahren Sie niemals eine Produkt- oder Nahrungsmittel-mischung, die dieses Arzneimittel enthält, für später oder als nächste Mahlzeit auf (Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung). 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

Mitvertreiber:

Altamedics GmbH
Josef-Lammerting-Allee 16
50933 Köln
Deutschland
Telefon: 0221 277 299 100
Telefax: 0221 277 299 110
E-Mail: info@altamedics.de

8. ZULASSUNGNUMMER(N)

99971.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**Datum der Erteilung der Zulassung:
27.07.2018**10. STAND DER INFORMATION**

10.10.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Vorschreibungspflichtig.

