

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HELIODREI 25.000 I.E

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung (1 Ampulle) enthält 0.625 mg Colecalciferol, entsprechend 25.000 I.E. Vitamin D.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anfangsbehandlung von Vitamin D Mangelzuständen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell vom behandelnden Arzt festzulegen.

Zur Einleitung der Behandlung von Vitamin D Mangelzuständen wird nach ärztlicher Anweisung eine Gesamtdosis von 100.000 I.E in einer Woche empfohlen.

Es können 1 Ampulle HELIODREI 100.000 I.E. als Einzeldosis oder 4 Ampullen HELIODREI 25.000 I.E in einer Woche (= 100.000 I.E Siehe 4.4) verabreicht werden.

Eine eventuell notwendige weitere Behandlung mit HELIODREI muss vom behandelnden Arzt entschieden werden. Nach Einleitung der Behandlung sollten die 25-Hydroxy Calciferol und Calciumspiegel im Serum überwacht werden. Die Notwendigkeit der weiteren Überwachung kann, abhängig von der verabreichten Dosis und der individuellen Bedürfnisse des Patienten individualisiert werden.

Der Anfangsbehandlung der Vitamin D Mangelzustände sollte eine Erhaltungstherapie von Colecalciferol folgen. Die Erhaltungstherapie erfordert Präparate mit niedrigeren Colecalciferol Stärken.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

HELIODREI sollte bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion nicht in Kombination mit Calcium angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Pädiatrische Patientengruppen (< 18 Jahre)
Es gibt keinen relevanten Nutzen von HELIODREI bei Kindern.

Art der Anwendung

Die Lösung sollte mit einem Teelöffel Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

- Hypercalcämie und/oder Hypercalciurie
- Nephrolithiasis
- Schwer eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypervitaminose D
- Pseudohypoparathyreoidismus, da der Vitamin D Bedarf durch die phasenweise normale Vitamin D-Empfindlichkeit herabgesetzt sein kann, mit dem Risiko einer lang andauernden Überdosierung. Hierzu stehen leichter steuerbare Vitamin D-Derivate zur Verfügung.
- Pädiatrische Patientengruppen (< 18 Jahre)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während einer Langzeitbehandlung mit HELIODREI, sollten die Calciumspiegel im Serum und Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serumcreatinins überprüft werden. Diese Überprüfung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika.

Im Falle von Hyperkalzämie 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 h (300 mg/24h) übersteigt.

HELIODREI sollte bei Patienten mit gestörter renaler Calcium- und Phosphatausscheidung, bei Behandlung mit Benzothiadiazin-Derivaten und bei immobilisierten Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (Risiko der Hyperkalzämie, Hyperkalziurie). Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel in Plasma und Urin überwacht werden.

HELIODREI sollte bei Patienten, die unter Sarkoidose leiden, nur mit Vorsicht angewendet werden, 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.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die mit HELIODREI behandelt werden, sollte die Wirkung auf den Calcium- und Phosphat Haushalt überwacht werden.

Wenn andere Vitamin D-haltige Arzneimittel verordnet werden, muss die Dosis an Vitamin D von HELIODREI berücksichtigt werden. Zusätzliche Verabreichungen von Vitamin D oder Calcium sollten nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen. In solchen Fällen müssen die Calciumspiegel im Serum und Urin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytin oder Barbiturate können die Wirkung von Vitamin D beeinträchtigen. Thiazid-Diuretika können durch die Verringerung der Calciumausscheidung über die Nieren zu einer Hyperkalzämie führen. Die Calciumspiegel im Plasma und im Urin sollten daher während einer Langzeittherapie überwacht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Glucocorticoiden kann die Wirkung von Vitamin D beeinträchtigen.

Die Toxizität von Herzglykosiden kann infolge einer Erhöhung der Calciumspiegel während der Behandlung mit Vitamin D zunehmen (Risiko für Herzrhythmusstörungen). Patienten sollten hinsichtlich EKG und Calcium im Plasma und im Urin überwacht werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauschharzen, wie Cholestyramin, oder mit Laxanzien, wie Paraffinöl, kann die Absorption von Vitamin D aus dem Magen-Darm-Trakt reduzieren.

Das zytotoxische Mittel Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D durch Hemmung der Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D zu 1,25-Hydroxy-Vitamin D durch das Nierenenzym 25-Hydroxy-Vitamin D-1-Hydroxylase.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

HELIODREI sollte während der Schwangerschaft nur wenn es eindeutig erforderlich ist und nur in Dosierungen, die zur Behebung des Vitamin-D-Mangels unbedingt notwendig sind, eingenommen werden. Überdosierungen von Vitamin D in der Schwangerschaft müssen verhindert werden, da eine lang anhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supraaortaler Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Stillzeit

Vitamin D und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch über. Eine auf diesem Wege erzeugte Überdosierung beim Säugling ist nicht beobachtet worden.

Fertilität

In reproduktionstoxikologischen Studien mit Colecalciferol wurde keine Wirkung auf die Fertilität beobachtet. Das potentielle Nutzen Risiko Verhältnis für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 ($< 1/10.000$)

Die Nebenwirkungen entstehen als Folge einer Überdosierung.

Abhängig von Dosis und Behandlungsdauer kann eine schwere und lang anhaltende Hyperkalzämie mit ihren akuten (Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychische Symptome, Bewusstseinsstörungen) und chronischen (vermehrter Harndrang,

verstärktes Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nierenverkalkung, Verkalkung in Geweben außerhalb des Knochens) Folgen auftreten.

Sehr selten sind tödliche Verläufe beschrieben worden (siehe 4.4 „besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 4.5 „Wechselwirkungen“ sowie 4.9 „Überdosierung“).

4.9 Überdosierung

Symptome der 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 eine 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 wird vor der Zufuhr von Vitamin D ohne ärztliche Kontrolle gewarnt.

Bei Überdosierung kommt es neben einem Anstieg von Phosphat im Serum und Harn zum Hyperkalzämiesyndrom, später auch hierdurch zur Calciumablagerung in den Geweben und vor allem in der Niere (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose) und in den Gefäßen.

Die Symptome einer Intoxikation sind wenig charakteristisch und äußern sich in Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft in Durchfällen, später Obstipation, Anorexie, Mattigkeit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche sowie hartnäckiger Schläfrigkeit, Azotämie, Polydipsie und Polyurie, präterminaler Exsikkose. Typische biochemische Befunde sind Hyperkalzämie, Hyperkalziurie sowie erhöhte Serumwerte von 25-Hydroxycalciferol.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Symptomen einer chronischen Vitamin-D-Überdosierung ist eine forcierte Diurese und die Gabe von Glukokortikoiden oder Calcitonin möglicherweise erforderlich.

Bei einer Überdosierung sind Maßnahmen zur Behandlung der oft lang andauernden und unter Umständen bedrohlichen Hyperkalzämie erforderlich.

Als erste Maßnahme ist das Vitamin-D-Präparat abzusetzen; eine Normalisierung der Hyperkalzämie infolge einer Vitamin-D-Intoxikation dauert mehrere Wochen.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Hyperkalzämie, können calciumarme bzw. calciumfreie Ernährung, reichliche Flüssigkeitszufuhr, forcierte Diurese mittels Furosemid sowie die Gabe von Glucocorticoiden und Calcitonin eingesetzt werden.

Bei ausreichender Nierenfunktion wirken Infusionen mit isotonischer NaCl-Lösung (3 bis 6 l in 24 Stunden) mit Zusatz von Furosemid sowie u.U. auch 15 mg Natriumedetat/kg KG/Stunde unter fortlaufender Calcium- und EKG-Kontrolle recht zuverlässig calciumsenkend. Bei Oligo-Anurie ist dagegen eine Hämodialysetherapie (Calcium-freies Dialysat) indiziert.

Ein spezielles Antidot existiert nicht.

Es empfiehlt sich, Patienten unter Dauertherapie mit höheren Vitamin-D-Dosen auf die Symptome einer möglichen Überdosierung (Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft Durchfälle, später Obstipation, Anorexie, Mattigkeit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Schläfrigkeit, Azotämie, Polydipsie und Polyurie) hinzuweisen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Vitamin D, 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-Dihydroxycalciferol überführt. 1,25-Dihydroxycalciferol ist zusammen mit Parathormon und Calcitonin wesentlich an der Regulation des Calcium- und Phosphat-Haushalts 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 Wirkungsmechanismus ist das sogenannte Vitamin D₃ als Vorstufe eines Steroidhormons anzusehen. Neben der physiologischen Produktion in der Haut kann Colecalciferol mit der Nahrung oder als Arzneimittel zugeführt werden. Da auf letzterem Wege die physiologische Produktion der kutanen Vitamin-D-Synthese umgangen wird, sind Überdosierungen und Intoxikationen möglich. Ergocalciferol (Vitamin D₂) wird in Pflanzen gebildet. Von Menschen wird es wie Colecalciferol metabolisch aktiviert. Es übt qualitativ und quantitativ die gleichen Wirkungen aus.

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

Der Bedarf für Erwachsene liegt bei 5 µg, entsprechend 200 I.E., pro Tag. Gesunde Erwachsene können ihren Bedarf bei ausreichender Sonnenexposition durch Eigensynthese decken. Die Zufuhr durch Lebensmittel ist nur von untergeordneter Bedeutung, kann jedoch unter kritischen Bedingungen (Klima, Lebensweise) wichtig sein.

Mangelerscheinungen können u.a. bei unreifen Frühgeborenen, bei mehr als sechs Monate alten, ausschließlich gestillten Säuglingen ohne calciumhaltige Beikost und bei 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

In alimentären Dosen wird Vitamin D aus der Nahrung gemeinsam mit den Nahrungs-

lipiden und Gallensäuren fast vollständig resorbiert. Höhere Dosen werden mit einer Resorptionsquote von etwa 2/3 aufgenommen. In der Haut wird das Vitamin D unter Einwirkung von UV-Licht aus 7-Dehydrocholesterol synthetisiert. Das Vitamin D gelangt mit Hilfe eines spezifischen Transportproteins in die Leber, wo es durch eine mikrosomale Hydroxylase zum 25-Hydroxycalciferol metabolisiert wird. Die Ausscheidung von Vitamin D und seinen Metaboliten erfolgt biliär/fäkal.

Vitamin D wird im Fettgewebe gespeichert und hat daher eine lange biologische Halbwertszeit. Nach hohen Vitamin-D-Dosen können die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen im Serum über Monate erhöht sein. Durch Überdosierung hervorgerufene Hyperkalzämien können über Wochen anhalten (siehe 4.9 „Symptome einer Überdosierung“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine weiteren speziellen toxikologischen Risiken für den Menschen außer denen, die in dieser Fachinformation schon unter 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“ und 4.9 „Überdosierung“ aufgeführt sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

all-rac-alpha-Tocopherolacetat,
Polyglycerol-x-oleat,
Raffiniertes Olivenöl,
Süßorangeschalenöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Durchsichtige PVC/PVDC/PE Ampullen.
Originalpackungen mit 1 Ampulle
Originalpackungen mit 2 Ampullen
Originalpackungen mit 3 Ampullen
Originalpackungen mit 4 Ampullen

„Unverkäufliches Muster“ mit 1 Ampulle.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la pastorale 26-28
1080 Bruxelles
BELGIUM
Tel. +32 2 4114828
Fax +32 2 4112828

8. ZULASSUNGSNUMMER

82368.00.00

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

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt