

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IBldreiD 10.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung, enthält: 250 Mikrogramm Colecalciferol (Vitamin D₃ entsprechend 10.000 I.E.)

1 Tropfen enthält 6,25 Mikrogramm Colecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 250 I.E.)
10 ml enthalten 2,5 mg Colecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 100.000 I.E.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare Lösung ohne sichtbare Partikel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Vorbeugung eines Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen und Jugendlichen mit erkennbarem Risiko.

Behandlung eines Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene

Vorbeugung eines Vitamin D-Mangels
Empfohlene Dosis zur Vorbeugung eines Vitamin D-Mangels sind 2–3 Tropfen (500 I.E. – 750 I.E.) pro Tag.

Behandlung eines Vitamin D-Mangels
3 Tropfen (750 I.E.) pro Tag. Höhere Dosen sollten abhängig von dem gewünschten Serumwert von 25-Hydroxycalciferol (25[OH]D), der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie gewählt werden. Die tägliche Dosis sollte 4.000 I.E. (16 Tropfen pro Tag) nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Vorbeugung

Zur Vorbeugung bei Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) mit erkennbarem Risiko beträgt die empfohlene Dosis 2–3 Tropfen (500 I.E. – 750 I.E.) pro Tag. Die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren ist möglicherweise nicht mit dieser Tropfenstärke durchführbar.

Behandlung eines Mangels bei Kindern und Jugendlichen

Die Dosis sollte abhängig von dem gewünschten Serumwert von 25-Hydroxycalciferol (25[OH]D), der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie gewählt werden.

Die Tagesdosis sollte für Säuglinge < 1 Jahr 1.000 I.E. nicht überschreiten, für Kinder von 1–10 Jahren 2.000 I.E. nicht überschreiten und für Jugendliche ≥ 11 Jahre 4.000 I.E. nicht überschreiten.

Alternativ kann auch nationalen Empfehlungen zur Vorbeugung und Behandlung eines Vitamin D-Mangels gefolgt werden.

Dosierung bei Leberinsuffizienz
Keine Dosisanpassung nötig.

Dosierung bei Niereninsuffizienz
IBldreiD darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

IBldreiD Tropfen können auf einen Löffel getropft werden oder mit einer kleinen Menge kaltem oder lauwarmem Essen oder Getränken unmittelbar vor der Einnahme gemischt werden. Dabei sollte die komplette Mischung eingenommen werden.

Für eine detaillierte Beschreibung der richtigen Handhabung des Arzneimittels: siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Hypervitaminose D

Nephrolithiasis

Krankheiten oder Zustände, die zu einer Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie führen

Schwere Nierenfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin D sollte bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vorsichtig angewendet und die Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphatwerte im Blut sollten überwacht werden. Das Risiko einer Weichteilverkalkung sollte bedacht werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert, und Vitamin D sollte in anderer Form angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

IBldreiD Tropfen sollten nicht eingenommen werden, wenn Patienten anfällig sind für die Bildung von calciumhaltigen Nierensteinen.

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

Vitamin D₃ 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.

Während einer Langzeitbehandlung mit Tagesdosen über 1.000 I.E. Vitamin D müssen die Calciumspiegel im Serum und die Nierenfunktion überwacht werden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Anwendung von IBldreiD ist zu beenden, wenn die Calciumkonzentration 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) im Serum oder 300 mg/24 Stunden im Urin überschreitet. Bei Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion muss die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden (siehe 4.3).

Wenn andere Vitamin D-haltige Arzneimittel verordnet werden, muss die Dosis an Vitamin D von IBldreiD berücksichtigt werden.

Zusätzliche Gaben von Vitamin D sollten nur unter enger ärztlicher Überwachung erfolgen. In solchen Fällen müssen die Calciumspiegel im Serum und die Calciumausscheidung im Urin häufig kontrolliert werden.

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.

Die 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 überwacht werden.

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

Rifampicin kann die Wirksamkeit von Colecalciferol durch hepatische Enzyminduktion reduzieren.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Benzothiazin-Derivaten (Thiazid-Diuretika) erhöht das Risiko einer Hyperkalzämie aufgrund der Verringerung der renalen Calciumausscheidung. In diesen Fällen sollten die Calciumspiegel in Serum und Urin überwacht werden.

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.

Ketoconazol kann sowohl die synthetischen als auch die katabolischen Enzyme von Vitamin D hemmen. Eine Verringerung der endogenen Serum-Vitamin D-Werte wurde nach der Gabe von 300 mg/Tag bis 1.200 mg/Tag Ketoconazol über eine Woche bei gesunden Männern beobachtet. Allerdings wurde in vivo keine Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Ketoconazol und Vitamin D durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine ausreichende Vitamin D-Zufuhr notwendig. Die empfohlene tägliche Einnahmehöhe für Vitamin D während Schwangerschaft und Stillzeit beträgt nach nationalen Richtlinien nur etwa 600 I.E.

Schwangerschaft

Tägliche Dosen über 600 I.E. sollten nur nach strenger Indikationsstellung und nur dann eingenommen werden, wenn es absolut notwendig ist, um einen Vitamin D-Mangel zu

beheben. Deshalb sollte die tägliche Dosis 16 Tropfen nicht überschreiten. Während der Schwangerschaft muss eine Überdosierung mit Vitamin D vermieden werden, da eine über längere Zeit andauernde Hyperkalzämie zu physischer und mentaler Retardierung, supravalvulärer Aortenstenose und Retinopathie beim Kind führen kann.

Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Einnahme 4.000 I.E. Vitamin D nicht überschreiten.

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität von hohen Vitamin D-Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft sollten Frauen den Rat ihres Arztes befolgen, da die erforderliche Behandlung je nach Schwere ihrer Krankheit und ihrem Ansprechen auf die Therapie variieren können.

Stillzeit

Hochdosiertes Vitamin D darf während der Stillzeit nur bei Vorliegen eines Vitamin D-Mangels angewendet werden. Vitamin D und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Dies muss beachtet werden, wenn dem Säugling zusätzliches Vitamin D verabreicht wird.

Fertilität

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

Die Auswirkungen hoher Dosen von Vitamin D auf die Fertilität sind unbekannt.

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

Bezüglich dieses Arzneimittels gibt es keine Daten zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit. Allerdings ist ein Effekt unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind unten aufgelistet, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle

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

Die schwerwiegendste Folge einer akuten oder chronischen Überdosierung ist Hyperkalzämie aufgrund von Vitamin D-Toxizität. Die Symptome können sich unter anderem äußern als Übelkeit, Erbrechen, Polyurie, Anorexie, Schwäche, Apathie, Durst und Verstopfung. Als Ergebnis einer Hyperkalzämie kann chronische Überdosierung zu

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperkalzämie und Hyperkalzurie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Benommenheit, Verwirrung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Verstopfung, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Pruritus, Urticaria, Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Übelkeit oder Erbrechen

vaskulären und organischen Kalzifikationen führen.

Die Behandlung erfolgt durch die Unterbindung jeglicher Aufnahme von Vitamin D und Rehydratation.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In seiner biologisch aktiven Form stimuliert Vitamin D₃ die intestinale Calciumresorption, die Calciumaufnahme ins Osteoid und das Freisetzen von Calcium aus dem Knochengewebe.

Im Dünndarm unterstützt es die schnelle und verzögerte Calciumaufnahme. Der passive und aktive Phosphattransport werden ebenfalls stimuliert.

In der Niere hemmt es die Calcium- und Phosphatausscheidung durch Unterstützung der tubulären Resorption. Die Produktion des Parathormons (PTH) in der Nebenschilddrüse wird direkt von der biologisch aktiven Form von Vitamin D₃ gehemmt. Zusätzlich wird unter Einfluss von biologisch aktivem Vitamin D₃ die PTH-Sekretion durch die erhöhte Calciumaufnahme im Dünndarm gehemmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vitamin D wird in Anwesenheit von Galle gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; daher verbessert die Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln möglicherweise die Resorption von Vitamin D₃.

Verteilung und Biotransformation

Colecalciferol und seine Metaboliten zirkulieren im Blut und sind an ein spezifisches Globulin gebunden. Es wird in der Leber zu 25-Hydroxycalciferol hydroxyliert und erfährt dann in der Niere eine weitere Hydroxylierung, um den aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycalciferol (Calcitriol) zu bilden, der für die Erhöhung der Calcium-Resorption verantwortlich ist. Vitamin D, das nicht metabolisiert wird, wird im Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Nach einer oralen Einmalgabe von Colecalciferol werden die maximalen Serumkonzentrationen der Hauptspeicherform nach schätzungsweise 7 Tagen erreicht. 25-Hydroxycalciferol wird danach langsam mit einer Halbwertszeit im Serum von ca. 50 Tagen abgebaut.

Elimination

Vitamin D₃ und seine Metaboliten werden hauptsächlich in der Galle und den Fäzes ausgeschieden, zu einem kleinen Prozentsatz auch im Urin.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wurde über einen Defekt bei der Metabolisierung und Ausscheidung von Vitamin D berichtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte basierend auf nicht-klinischen Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität wurden nur nach Expositionen beobachtet, die weit über der maximalen Exposition des Menschen lagen. Das deutet darauf hin, dass diese toxischen Effekte wahrscheinlich nur bei einer chronischen Überdosierung auftreten, bei der es zu einer Hyperkalzämie kommen könnte.

Bei Dosen weit über dem humantherapeutischen Bereich wurde in Tierstudien eine Teratogenität beobachtet. Normale endogene Konzentrationen von Colecalciferol haben keine potenziell mutagene (im Ames-Test negativ) oder karzinogene Wirkung. Außer den bereits an anderen Stellen der Fachinformation gemachten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

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

24 Monate

Nach Anbruch innerhalb von 5 Monaten verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren oder im Kühlschrank lagern. Die Flasche im Originalkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Typ III Braunglasflasche mit 10 ml Inhalt (entsprechend 400 Tropfen), mit einem

kindersicheren Polypropylen Schraubverschluss.

Die Packung enthält 1 Flasche und als Medizinprodukt 1 Typ III Glaspipette mit farblosem Glasröhrchen und Polypropylen Verschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung

Die Packung enthält 1 Flasche und eine Pipette. Die Flasche ist mit einem kindersicheren Kunststoffdeckel ausgestattet. Die Pipette ist durch einen Kunststoffzylinder geschützt. Zur Anwendung sind die folgenden Anweisungen zu befolgen:

- a. Zum Öffnen der Flasche den Deckel gleichzeitig nach unten drücken und drehen (siehe Abbildung 1)
- b. Vor der Anwendung muss der Kunststoffzylinder von der Pipette abgeschraubt werden (siehe Abbildung 2)
- c. Die Pipette in die Flasche einführen, um den Inhalt aufzunehmen. Die verordnete Anzahl an Tropfen auf einen Löffel geben
- d. Die Flasche mit dem Deckel verschließen (siehe Abbildung 3). Den Kunststoffzylinder auf die Pipettenspitze schrauben
- e. Die Arzneimittelflasche wieder in der Originalverpackung verstauen

Siehe Abbildung

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

Bewahren Sie keine Produkte oder Speisen auf, die mit IBldreiD gemischt wurden, um sie erst zu einem späteren Zeitpunkt oder zur nächsten Mahlzeit einzunehmen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.P.A.
Via Fossignano, 2
04011 – Aprilia (LT)
Italien
E-Mail: info@ibi-lorenzini.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200761.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12 November 2020

10. STAND DER INFORMATION

12 November 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

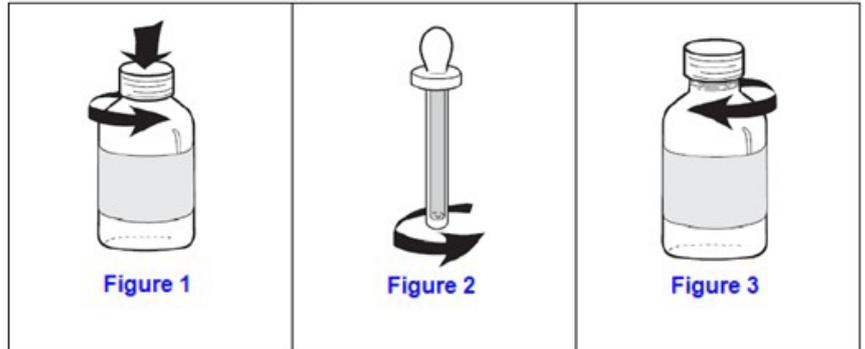


Figure 1

Figure 2

Figure 3

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt