

## **Fachinformation**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Dedrogyl® 0,15 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung**

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Calcifediol.

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (30 Tropfen) enthält: 0,15 mg Calcifediol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 34,6 mg Propylenglycol pro Tropfen, entsprechend 1038 mg Propylenglycol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

##### ***Erwachsene***

Renale Osteopathie, Hypokalzämie und Osteomalazie bei Leberzirrhose sowie Osteomalazie bei Vitamin-D-Mangel, infolge Dauerbehandlung mit Antiepileptika (Osteopathia antiepileptika), infolge Steatorrhoe, infolge Magen- und Darmoperationen (Gastrektomie, Magenresektion, Cholezystektomie, Dünndarmresektion), bei idiopathischem oder postoperativem Hypoparathyreoidismus.

##### ***Kinder, Säuglinge***

Vitamin-D-Mangelrachitis, renale Osteopathie, Rachitis bei Leberzirrhose; Osteomalazie infolge Dauerbehandlung mit Antiepileptika, bei idiopathischem oder postoperativem Hypoparathyreoidismus.

##### ***Frühgeborene***

Prophylaxe und Therapie der neonatalen Hypokalzämie.

##### ***Besondere Hinweise***

Calcifediol ist stärker und schneller wirksam und hat eine kürzere Halbwertszeit als Vitamin D<sub>3</sub>.

##### ***Hypokalzämie/Osteomalazie bei Leberzirrhose:***

Die Umwandlung von Vitamin D<sub>3</sub> zu Calcifediol erfolgt in der Leber. Bei einigen Lebererkrankungen (z. B. Leberzirrhose) tritt deshalb ein Mangel an Calcifediol auf, der zu Hypokalzämie und Mineralisationsstörungen im Knochen führt.

##### ***Osteopathia antiepileptika:***

Antiepileptika bewirken eine direkte Hemmung der Kalziumaufnahme aus dem Darm (Phenytoin) oder eine Beschleunigung des Vitamin-D-Stoffwechsels (Barbiturate, Diphenylhydantoin, Primidon) mit einem Mangel an Calcifediol. Bei kombinierter Anwendung von Antiepileptika (z. B. Phenobarbital/Diphenylhydantoin) ist mit schweren Knochenveränderungen zu rechnen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

#### ***Osteomalazie infolge Steatorrhoe oder Magen- und Darmoperationen:***

Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen oder nach Magen- und Darmoperationen zeigen häufig Störungen im Knochenstoffwechsel, die auf negativer Kalziumbilanz und einem Vitamin-D-Defizit beruhen. Hierbei ist eine Behandlung mit Dedrogyl und ggf. mit Kalzium angezeigt.

#### ***Osteomalazie infolge Hypoparathyreoidismus:***

Parathormonmangel führt zu Hypokalzämie und zu Hyperphosphatämie. Hierbei ist eine Dauerbehandlung mit Dedrogyl unter ausreichender Kalziumzufuhr (500-1500 mg ionisiertes Kalzium/Tag) erforderlich.

Der Blutkalziumspiegel sollte auf Werte zwischen 8 und 9 mg/dl (2,0-2,25 mmol/l) eingestellt werden. Die Einstellung auf einen Blutkalziumspiegel im unteren Normbereich ist wesentlich, da bei Patienten mit Unterfunktion der Nebenschilddrüsen Blutkalziumspiegel von 10mg/dl (2,5mmol/l) zu einer Hyperkalzämie mit heterotopen Verkalkungen führen können.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Ein Tropfen Dedrogyl enthält 0,005 mg Calcifediol. Bei einer Tagesdosis von mehr als 20 Tropfen (0,1 mg Calcifediol) empfiehlt sich eine Aufteilung auf 2-3 Einzelgaben. Bitte Abschnitt "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung " beachten.

### ***Dosierung***

#### ***Erwachsene***

Renale Osteopathie; Hypokalzämie und Osteomalazie bei Leberzirrhose; Osteomalazie bei Vitamin-D-Mangel, infolge Osteopathia antiepileptika, bei Steatorrhoe sowie nach Magen- und Darmoperationen, Cholezystektomie; Hypoparathyreoidismus:  
Anfangsdosierung 10 - 25 Tropfen pro Tag. Steigerung der Dosis nach den Ergebnissen der Untersuchungsbefunde (Serumkalzium, Serumphosphat).

#### ***Kinder/Säuglinge***

Vitamin-D-Mangelrachitis: 4 - 10 Tropfen pro Tag.  
Renale Osteopathie: 4 - 15 Tropfen pro Tag und mehr.  
Rachitis bei Leberzirrhose: 5-10 Tropfen pro Tag und mehr.  
Osteopathia antiepileptika, Osteomalazie bei Hypoparathyreoidismus: Anfangsdosis 4 - 7 Tropfen pro Tag, Steigerung der Dosis nach den Untersuchungsergebnissen (Serumkalzium, Serumphosphat) bis zu 20 Tropfen proTag.

#### ***Frühgeborene***

Neonatale Hypokalzämie: Zur Prophylaxe 1 - 2 Tropfen pro Tag in den ersten Lebenswochen. Zur Therapie zwei Tage lang 1 - 2 Tropfen pro Tag und zusätzliche Kalziumgabe.

### **Art der Anwendung**

Die Tropfen können mit wenig Wasser, Milch oder Fruchtsaft eingenommen werden. Zur genauen Dosierung sollte die Tropfflasche mit der Öffnung senkrecht nach unten gehalten werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff: Calcifediol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hyperkalzämie
- Hyperphosphatämie
- Hyperkalzurie

Relative Kontraindikationen: Nierensteinanamnese, Sarkoidose.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überdosierungen, besonders bei Kindern, vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Bei Patienten mit weniger als 15 kg Körpergewicht und mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B.

Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Während einer Langzeitbehandlung mit Dedrogyl ist der Serumkalziumspiegel zu kontrollieren und die Nierenfunktion durch Messung der Serumkreatininwerte zu überwachen. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei Patienten, die als Begleitmedikation Herzglycoside oder Diuretika erhalten. Dies gilt auch für Patienten mit einer ausgeprägten Neigung zur Steinbildung. Beim Auftreten einer Hyperkalzämie oder Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung ist die Dosis zu reduzieren oder die Therapie abzubrechen.

Sobald das Serumkalzium den oberen Normwert ( $10,5 \text{ mg/dl} = 5,2 \text{ mval/l} = 2,6 \text{ mmol/l}$ ) überschreitet, ist die Dosis von Dedrogyl zu verringern oder die Einnahme zu unterbrechen; erfolgt eine zusätzliche Behandlung mit Kalzium, so ist die Kalzium-Therapie einzustellen. Diese Maßnahmen sind auch dann angezeigt, wenn das Kalzium-Phosphat-Produkt (Serumkalzium-Wert x Serumphosphat-Wert, jeweils in mg/dl) den Wert von 60 überschreitet. Eine zusätzliche Kontrolle der Kalziumausscheidung im Urin ist angezeigt.

Obere Normwerte für die Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin:

#### **Frühgeborene**

1. - 3. Tag:

0,16 mg/24 Std.;

0,004 mmol/24 Std.

6.-10. Tag:

0,62 mg/24 Std.;

0,015 mmol/24 Std.

12.-18. Tag:

0,72 mg/24 Std.;

0,018 mmol/24 Std.

20.-25.Tag:

0,42 mg/24 Std.;

0,01 mmol/24 Std.

#### **Neugeborene**

1. Tag:

0,6 mg/kg KG/24 Std.;  
0,015 mmol/kg KG/24 Std.

ab 7. Tag:  
6,8 mg/kg KG/24 Std.;  
0,17 mmol/kg KG/24 Std.

#### **Kinder**

8,0 mg/kg KG/24 Std.;

#### **ab 1. Jahr**

0,02 mmol/kg KG/24 Std.

#### **Erwachsene**

331 mg/24 Std.;  
8,25 mmol/24 Std.

(Nach Plenert und Heine, Normalwerte, 5. Aufl., VEB-Verlag, Volk und Gesundheit, Berlin 1978,141).

Bei längerer Anwendung von Dedrogyl sollten Blutdruck und Serumcholesterin ebenfalls in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziden ist das Risiko einer Hyperkalzämie erhöht. Dedrogyl sollte nur in Ausnahmefällen und unter Serumkalzium-Kontrollen mit anderen Metaboliten oder Analogen des Vitamin D gleichzeitig angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dedrogyl und Herzglycosiden kann sich deren Toxizität erhöhen (Gefahr von Herzrhythmusstörungen). Patienten, die Herzglycoside erhalten, müssen ärztlich überwacht werden (EKG, Serumkalziumspiegel).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin oder Barbituraten kann die Wirkung von Dedrogyl vermindert werden.  
Glucocorticoide können die Wirkung von Dedrogyl beeinträchtigen.

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

#### *Schwangerschaft:*

In der Schwangerschaft ist eine Überdosierung von Dedrogyl zu vermeiden, weil eine über längere Zeit bestehende Hyperkalzämie beim Kind zu körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen, supraaortalen Aortenstenose und Retinopathie führen kann. Es liegen jedoch auch mehrere Fallberichte vor, aus denen hervorgeht, dass an Hypoparathyreoidismus leidende Mütter nach Einnahme sehr hoher Vitamin Dosen gesunde Kinder zur Welt brachten.

Teratogene Wirkungen wurden in Tierstudien nur nach Expositionen mit Vitamin D und seiner Metabolite beobachtet, die weit über dem therapeutischen Bereich beim Menschen lagen. Außer den bereits an anderen Stellen der Fachinformation gemachten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

#### *Stillzeit:*

Vitamin D<sub>3</sub> und seine Metabolite gehen in die Muttermilch über. Dies ist zu beachten, wenn das Kind zusätzliche Gaben von Vitamin D erhält.

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

Dedrogyl hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Aufgrund der unbekanntem Anzahl der Anwender ist die prozentuale Häufigkeit der spontan erfassten Nebenwirkungen nicht genau ermittelbar. Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist die Dosis von Dedrogyl zu vermindern oder die Behandlung zu unterbrechen.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie besteht die Gefahr von Kalziumphosphatablagerungen außerhalb des Skeletts. Dies gilt besonders für Patienten mit chronischem Nierenversagen (Hämodialyse-Patienten).

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nebenwirkungen treten bei Überdosierung auf, wobei die Krankheitszeichen denen einer Vitamin-D-Überdosierung entsprechen (Frühzeichen: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Müdigkeit, Verstopfung, Durst).

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In Einzelfällen sind Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut, z. B. Urtikaria, möglich.

#### **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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome und klinische Befunde bei Überdosis von Dedrogyl entsprechen denen der D-Hypervitaminose. Nach vorangegangener erhöhter Kalziumausscheidung im Harn (Sulkowitsch-Probe) deutliche Hyperkalzämie, die zu heterotopen Verkalkungen u. a. in den Nieren führt. Daneben Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft Durchfälle, später Obstipation, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie hartnäckige Schläfrigkeit, Azotämie, Polydipsie und Polyurie, präterminale Exsikkose.

## *Therapie von Intoxikationen*

In leichten Fällen von Überdosierung genügt das Absetzen von Dedrogyl bei gleichzeitig kalziumarmer Kost. Bei akuter Aufnahme sehr hoher Dosen Magenspülung. Strikte Vermeidung jeglicher Zufuhr von Dedrogyl, Vitamin D oder ähnlich wirkenden Substanzen, streng kalziumarme Kost bei ausreichender Flüssigkeits- und NaCl-Zufuhr, diuretische Behandlung (z. B. Lasix), maximale Mobilisation des Patienten, Anabolika, Vitamin B<sub>1</sub>. Bei schwerer Nierenschädigung Peritoneal- oder Hämodialyse. In schweren Fällen sollte zusätzlich eine Kortikosteroid-Therapie (z. B. Prednisolon 0,5 mg/kg KG/ Tag oral) erfolgen und außerdem Calcitonin (5 - 10 I.E./kg KG/Tag verteilt auf 2 - 4 i.v. oder i.m. Injektionen) verabreicht werden. Die Fortführung dieser Behandlung richtet sich nach den Ergebnissen der Serumkalziumkontrollen. UV-Bestrahlung sowie die Anwendung von Alkalien oder Salizylaten sind unbedingt zu vermeiden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine, Vitamin D und Analoga, Calcifediol  
ATC-Code: A11CC06

Der Wirkstoff von Dedrogyl, Calcifediol, ist die Hauptform der im Blut zirkulierenden Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub>. Aus Calcifediol entstehen weitere aktive Metaboliten.

Calcifediol und die weiteren Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten haben für die Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels im menschlichen Organismus eine zentrale Bedeutung. Im Darm wird die Kalzium- und Phosphataufnahme gesteigert, im Knochen eine normale Mineralisierung des Knochengewebes ermöglicht und in den Nieren die Ausscheidung von Kalzium und Phosphat reguliert. Calcifediol ist stärker und schneller wirksam als Vitamin D<sub>3</sub> und hat eine kürzere Halbwertszeit.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Während das weniger polare Vitamin D<sub>3</sub>, beim Menschen zu 80 % absorbiert wird, muß die Absorptionsquote des hydrophileren Calcifediol höher liegen. Dieses bestätigen Tier- und Humanstudien. Nach oraler Gabe wurden beim Menschen 4 - 8 Stunden p.a. im Plasma Maximalkonzentrationen erreicht. Die Plasmaelimination hat einen triphasischen Verlauf mit Halbwertszeiten von 6 -7 Stunden (1. Phase), 1,6-1,7 Tagen (2. Phase) und 13,3-18,5 Tagen (3. Phase), so daß eine Verteilung in Seitenkompartimente anzunehmen ist.

Um gleiche Calcifediol-Serumkonzentrationen wie bei täglichen oralen Dosen von 50 -100 µg Calcifediol pro kg KG zu erreichen, war eine mindestens zehnfach höhere Tagesdosis von Vitamin D<sub>2</sub> oder D<sub>3</sub> erforderlich. Ein enterohepatischer Kreislauf ist nachgewiesen. Calcifediol wird besonders in der Haut, in der quergestreiften Muskulatur, im Myokard und im Bindegewebe gespeichert. Bei der Ratte erfolgt die Ausscheidung zu etwa 4/5 im Stuhl und zu etwa 1/5 im Harn. Nach 144 Stunden waren nahezu 90 % des oral verabfolgten, markierten Calcifediols (Einmalgabe von 31,3 mcg) eliminiert.

Nach vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen ist eine nahezu vollständige Bioverfügbarkeit anzunehmen.

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

Die präklinischen Daten zur Sicherheit lassen außer den bereits an anderer Stelle der Fachinformation aufgeführten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität haben bei Überdosierung von Calcifediol bei Ratten, Mäusen und Kaninchen Fehlbildungen ausgelöst (Skelettdefekte, Nierenverkalkungen). Das Risiko teratogener Wirkungen

von Calcifediol ist nicht mit Sicherheit abzuschätzen, deshalb ist bei Anwendung von Calcifediol in der Schwangerschaft Vorsicht geboten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Propylenglycol (E1520)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Tropfflasche mit 10 ml Lösung.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Desma GmbH  
Peter-Sander-Str. 41b  
55252 Mainz-Kastel  
Deutschland  
Telefon:(0 61 34) 21 079-0  
Telefax:(0 61 34) 21 079-24

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

2050.00.00

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

11.08.1982 / 12.01.06

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.