

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vedrop 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 50 mg RRR-alpha-Tocopherol in Form von Tocofersolan, das entspricht 74,5 I.E. Tocopherol.

Sonstige Bestandteile:

Jeder ml enthält 6 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219); 4 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 215) und 0,18 mmol (4,1 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Leicht visköse, hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vedrop ist bei Vitamin-E-Mangel aufgrund digestiver Malabsorption bei pädiatrischen Patienten mit kongenitaler chronischer Cholestase oder erblicher chronischer Cholestase indiziert, und zwar ab der Geburt (reife Neugeborene) bis zum Alter von 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Vedrop sollte von einem Arzt, der mit der Behandlung von Patienten mit kongenitaler chronischer Cholestase oder erblicher chronischer Cholestase Erfahrung hat, eingeleitet und überwacht werden.

Die Bioverfügbarkeit des Vitamins E aus Vedrop unterscheidet sich von anderen Arzneimitteln. Die Dosis sollte in mg RRR-alpha-Tocopherol in Form von Tocofersolan verschrieben werden. Mindestens in den ersten Monaten der Therapie sollte der Vitamin-E-Spiegel im Plasma monatlich, später in regelmäßigen Zeitabständen überprüft und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Dosierung

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis bei pädiatrischen Patienten mit kongenitaler chronischer Cholestase oder erblicher chronischer Cholestase beträgt 0,34 ml/kg/Tag (17 mg/kg RRR-alpha-Tocopherol in Form von Tocofersolan). Die Dosis muss in ml verschrieben werden.

Die Dosis ist je nach dem Vitamin-E-Spiegel im Plasma anzupassen.

Um die zu verabreichende Vedrop-Dosis zu berechnen, dividieren Sie die verschriebene Dosis RRR-alpha-Tocopherol (in mg)

durch 50. Das Ergebnis ist das Vedrop-Volumen in ml:

| |
|--|
| $\frac{\text{Vedrop-Dosis (in ml)} = \text{RRR-alpha-Tocopherol-Dosis (in mg)}}{50}$ |
|--|

Die folgende Tabelle enthält das Volumen der Lösung zum Einnehmen je nach Gewicht des Patienten.

| Gewicht (kg) | Volumen der Lösung zum Einnehmen (ml) |
|--------------|---------------------------------------|
| 3 | 1,0 |
| 4 | 1,4 |
| 5 | 1,7 |
| 6 | 2,0 |
| 7 | 2,4 |
| 8 | 2,7 |
| 9 | 3,1 |
| 10 | 3,4 |
| 15 | 5,1 |

Besondere Populationen

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Erfahrung mit Tocofersolan-Therapie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder zugrundeliegenden Leberfunktionsstörungen hat gezeigt, dass das Dosierungsschema von Vedrop nicht angepasst werden muss (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Vedrop wird mit oder ohne Wasser eingenommen. Die im Behältnis enthaltenen Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 1 ml oder 2 ml sollen bei der Abmessung der genauen Dosis in Übereinstimmung mit der verschriebenen Dosierung behilflich sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

Vedrop darf nicht bei Frühgeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da hohe Vitamin-E-Dosen Berichten zufolge die Blutungsneigung bei Patienten mit Vitamin-K-Mangel oder mit oraler Antivitamin-K-Behandlung steigern, empfiehlt es sich, die Prothrombinzeit und die International Normalised Ratio (INR) zu überwachen. Eine Dosisanpassung des oralen Antikoagulanzes während und nach der Behandlung mit Vedrop kann notwendig sein.

Da die vorliegenden Daten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen begrenzt sind, sollte Vedrop bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, z. B. bei Patienten mit Dehydratation, mit Vorsicht und nur unter strenger Überwachung der Nierenfunktion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vedrop sollte bei Patienten mit zugrundeliegenden Leberschäden mit Vorsicht und nur unter strenger Überwachung der Leberfunktion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vedrop enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 215), welche Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Das Arzneimittel enthält Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Gabe zusammen mit Antivitamin-K-Behandlung wird empfohlen, die Koagulationsfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der Hemmung des P-Glycoprotein-Transporters kann Tocofersolan auch die Aufnahme anderer fettlöslicher Begleitvitamine (A, D, E, K) oder stark lipophiler Arzneimittel (wie Steroide, Antibiotika, Antihistamine, Cyclosporin, Tacrolimus) in den Darm steigern. Daher muss eine Überwachung und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Tocofersolan liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tocofersolan in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Tocofersolan in die Milch wurde in Tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Die Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt oder abgebrochen wird oder ob die Therapie mit Vedrop fortgesetzt oder abgebrochen wird, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Tocofersolan-Therapie für die Mutter erfolgen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung während der Behandlung ist Diarrhöe.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häu-

Vedrop 50 mg/ml
Lösung zum Einnehmen

fig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Hohe Vitamin-E-Dosen können Diarrhöe, Bauchschmerzen und andere gastrointestinale Störungen verursachen.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung vorgeschlagen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine; andere Vitaminpräparate, rein; ATC-Code: A11HA08

Vitamin E ist das wichtigste fettlösliche Antioxidans im Organismus. Es wirkt als Molekül, das Ketten aus freien Radikalen zerstört, es stoppt die Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren und trägt zur Aufrechterhaltung der Stabilität und Unversehrtheit der Zellmembranen bei.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der Wirkstoff RRR-alpha-Tocopheryl-Polyethylenglycol-1000-succinat (Tocofersolan) ist ein Pro-Pharmakon; der wirksame Metabolit ist RRR-alpha-Tocopherol. Bei geringen Konzentrationen bildet Tocofersolan Mizellen, die die Absorption nichtpolarer Fette wie z.B. fettlöslicher Vitamine verstärken. Seine kritische Mizellenkonzentration ist niedrig (0,04 bis 0,06 mmol/l).

Die Hydrolyse des Tocofersolans findet im Darmlumen statt. Der von den Zellen aufgenommene alpha-Tocopherol-Anteil erscheint in Chylomikronen in der Lymphe ebenso wie das aus der Nahrung aufgenommene Vitamin E. Die Zellaufnahme be-

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen |
|--|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig: Diarrhöe Nicht bekannt: Bauchschmerzen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich: Alopezie, Pruritus, Hautausschlag |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Gelegentlich: Asthenie, Kopfschmerzen |
| Untersuchungen | Gelegentlich: anormaler Natriumspiegel im Serum, anormaler Kaliumspiegel im Serum, Anstieg der Transaminasen |

nötigt keine Rezeptoren, Bindeproteine oder Stoffwechselprozesse und tritt nicht durch Pinozytose auf. Die Absorption des deuterierten Tocofersolans wies ein normales Muster in den Lipoproteinen auf: alpha-Tocopherol zeigte den ersten Peak in den Chylomikronen, dann in Lipoproteinen mit sehr niedriger Dichte (VLDL) schließlich in Lipoproteinen mit niedriger Dichte (LDL) und in Lipoproteinen mit hoher Dichte (HDL), und die Extinktionsbereiche der Kurven entsprechen denjenigen der Kontrollpersonen.

Eine Studie mit 12 gesunden Freiwilligen verglich das Tocofersolan mit einem mit Wasser mischbaren Referenz-Vitamin E nach einer einzigen oralen Sättigungsdosis von 1.200 IE. Die relative Bioverfügbarkeit von Tocofersolan war tendenziell höher (F_{rel} $1,01 \pm 1,74$) mit einer AUC_{0-1} von $0,383 \pm 0,203 \mu M \cdot h/mg$, C_{max} von $0,013 \pm 0,006$, t_{max} von 6,0 h (6,0–24,0) und $t_{1/2}$ von 29,7 h (16,0–59,5).

In einer ähnlichen Studie zeigte Tocofersolan eine höhere Bioverfügbarkeit als ein wasserlösliches Referenz-Vitamin E bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Cholestase (n=6), dabei war die Absorption signifikant höher sowohl bei maximaler Zunahme der Plasmakonzentrationen ($p=0,008$) als auch bei der AUC ($p=0,0026$).

Verteilung

Das hauptsächlich auf Zellmembranen in Mitochondrien und Mikrosomen angesiedelte Vitamin E ist allgegenwärtig verteilt (rote Blutzellen, Gehirn, Muskeln, Leber, Blutplättchen), die Fettgewebe sind sein Hauptreservoir.

Elimination

Vitamin E wird hauptsächlich über die Galle (75 %) und den Stuhl ausgeschieden, entweder als freies Tocopherol oder in oxidierten Formen. Der Harn ist ein geringerer Ausscheidungsweg des Vitamin E (als Glucurokonjugat).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten in der Literatur keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Kaliumsorbat
- Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219)
- Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 215)
- Glycerol

- Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
- Salzsäure 36 %
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche Typ III mit einem kindersicheren Schraubdeckel aus HDPE und mit LDPE-Versiegelung. Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit Gehäuse aus LDPE und Kolben aus Polystyrol. Jede Flasche enthält 10 ml, 20 ml oder 60 ml Lösung zum Einnehmen.

Umkartons mit:

- einer 10 ml-Flasche und einer 1 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen
- einer 20 ml-Flasche und einer 1 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen
- einer 60 ml-Flasche und einer 2 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die zur Verabreichung bestimmten Dosen sind mit Hilfe der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen aus der Flasche zu entnehmen, die in der Packung beiliegen.

Die 1 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist mit Gradeinteilungen in 0,05 ml-Schritten von 0,05 bis 1 ml versehen. Eine Gradeinteilung der 1 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen entspricht 2,5 mg RRR-alpha-Tocopherol in Form von Tocofersolan.

Die 2 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist mit Gradeinteilungen in 0,1 ml-Schritten von 0,1 bis 2 ml versehen. Eine Gradeinteilung der 2 ml-Appli-

kationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen entspricht 5 mg RRR-alpha-Tocopherol in Form von Tocofersolan.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Rare Diseases
Immeuble „Le Wilson“
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/533/001 10 ml-Flasche
EU/1/09/533/002 20 ml-Flasche
EU/1/09/533/003 60 ml-Flasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Juli 2009
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung:
23. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin