

1. Bezeichnung des Arzneimittels

- Helixor® A 0,01 mg
- Helixor® A 0,1 mg
- Helixor® A 1 mg
- Helixor® A 5 mg
- Helixor® A 10 mg
- Helixor® A 20 mg
- Helixor® A 30 mg
- Helixor® A 50 mg
- Helixor® A 100 mg

Wirkstoff: Tannemistel-Auszug
Injektionslösung

- Helixor® M 0,01 mg
- Helixor® M 0,1 mg
- Helixor® M 1 mg
- Helixor® M 5 mg
- Helixor® M 10 mg
- Helixor® M 20 mg
- Helixor® M 30 mg
- Helixor® M 50 mg
- Helixor® M 100 mg

Wirkstoff: Apfelbaummistel-Auszug
Injektionslösung

- Helixor® P 0,01 mg
- Helixor® P 0,1 mg
- Helixor® P 1 mg
- Helixor® P 5 mg
- Helixor® P 10 mg
- Helixor® P 20 mg
- Helixor® P 30 mg
- Helixor® P 50 mg
- Helixor® P 100 mg

Wirkstoff: Kiefernmistel-Auszug
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung nach Wirkstoffen

1 Ampulle zu 1 ml enthält:

Wirkstoff: Auszug aus frischem Tannemistelkraut/Apfelbaummistelkraut/Kiefern-mistelkraut

(Pflanze zu Auszug = 1 : 20) × mg*

Auszugsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid (99,91 : 0,09)

Name des Arzneimittels und Stärke	*x mg Menge an Auszug:
Helixor® A/M/P 0,01 mg	0,2 mg
Helixor® A/M/P 0,1 mg	2 mg
Helixor® A/M/P 1 mg	20 mg
Helixor® A/M/P 5 mg	101 mg
Helixor® A/M/P 10 mg	201 mg
Helixor® A/M/P 20 mg	402 mg
Helixor® A/M/P 30 mg	604 mg
Helixor® A/M/P 50 mg	1.006 mg

1 Ampulle **Helixor® A/M/P 100 mg** zu 2 ml enthält:

Wirkstoff: Auszug aus frischem Tannemistelkraut/Apfelbaummistelkraut/Kiefern-mistelkraut

(Pflanze zu Auszug = 1 : 20) 2.012 mg

Auszugsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid (99,91 : 0,09)

Die Stärke in mg gibt die Menge an frischem Pflanzenmaterial an, welche zur Herstellung von 1 Ampulle Helixor® A/M/P eingesetzt wurde. Bsp.: „Helixor® 1 mg“ enthält in einer Ampulle den Auszug aus 1 mg frischem Mistelkraut.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis.

Dazu gehören:

Bei Erwachsenen: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.:

- bei bösartigen Geschwulstkrankheiten auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe
- bei gutartigen Geschwulstkrankheiten
- bei definierten Präkanzerosen
- zur Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Einleitungsphase

Soweit nicht anders verordnet, wird die Therapie mit einer Ampulle 1 mg Helixor® A, M oder P begonnen. Wenn in seltenen Fällen bereits auf 1 mg Helixor® übermäßige örtliche Reaktionen oder Fieber auftreten, wird die Dosis vorübergehend auf 0,1 mg bzw. 0,01 mg Helixor® reduziert. *Bei guter Verträglichkeit wird die Dosis schrittweise bis zum Erreichen der optimalen Dosis gesteigert.* Hierfür können Serienpackungen (SE I, evtl. gefolgt von SE II und SE IV) oder Originalpackungen zu 1, 5, 10, 20, 30, 50 und 100 mg Helixor für eine stufenweise Dosissteigerung verwendet werden.

Maximale Tagesdosis: 400 mg Helixor s.c.

Es empfiehlt sich eine Orientierung an den Behandlungsschemata auf der letzten Seite der Fachinformation, die sich aus langjährigen klinischen Erfahrungen ergeben haben.

Die optimale Dosis muss individuell ermittelt werden. Hierzu sind nach heutigem Wissensstand folgende Reaktionen zu beachten, die einzeln oder in Kombination auftreten können.

a) Änderung des subjektiven Befindens
Am Injektionstag evtl. auftretende Abgeschlagenheit, Frösteln, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und kurzzeitige Schwindelgefühle sind keine Zeichen von Unverträglichkeit, sondern weisen auf eine wirksame, möglicherweise schon zu hohe Dosierung hin. Wenn diese Erscheinungen am Folgetag noch nicht abgeklungen sind oder ein tolerables Maß übersteigen, sollte die Konzentration bzw. Dosis reduziert werden.

Eine Besserung des Allgemeinbefindens (Zunahme von Appetit und Gewicht, Normalisierung von Schlaf, Wärmeempfinden

und Leistungsfähigkeit) und der psychischen Befindlichkeit (Aufhellung der Stimmungslage, Zunahme von Lebensmut und Initiativefähigkeit) sowie eine Linderung von Schmerzzuständen zeigen an, dass im optimalen Bereich dosiert wurde.

b) Temperaturreaktion
Temperaturreaktion in Form eines überdurchschnittlichen Anstiegs der Körpertemperatur wenige Stunden nach Injektion, einer Wiederherstellung der physiologischen Morgen-/Abend-Differenz von mindestens 0,5°C oder eines Anstiegs des mittleren Temperaturniveaus unter Behandlung.

Bei Tumorfieber wird dagegen mit niedrigen Konzentrationen eine Normalisierung und Rhythmisierung der Kerntemperatur angestrebt.

c) Immunologische Reaktion
Z. B. Anstieg der Leukozyten (vor allem der absoluten Lymphozyten- und Eosinophilenzahl), Besserung des zellulären Immunstatus im Recall-Antigen-Test bzw. bei Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen.

d) Lokale Entzündungsreaktion
Lokale Entzündungsreaktion an der Einspritzstelle bis max. 5 cm Durchmesser.

Erhaltungsphase

Soweit nicht anders verordnet: Mit der so ermittelten optimalen individuellen Dosis wird die Behandlung fortgesetzt. Zur Vermeidung von Gewöhnungseffekten empfiehlt sich eine rhythmische Anwendung:

- Abwechslung mit geringeren Dosen in Form auf- und evtl. auch absteigender Dosierungsreihen
- Rhythmisierung der Injektionsintervalle, z. B. Injektion an Tag 1, 2 und 5 jeder Woche
- Einfügung von Pausen, z. B. 1–2 Wochen Pause nach 4 Wochen Therapie

Nach *Therapiepausen* von über 4 Wochen sollte die Dosis vorsichtshalber zunächst auf die Hälfte reduziert werden.

In Abständen von 3–6 Monaten sollte die Dosierung anhand der Patientenreaktion sowie des Tumorverhaltens überprüft werden.

Applikationshäufigkeit

Soweit nicht anders verordnet: 2–3 × wöchentlich eine subkutane Injektion, in speziellen Fällen täglich (siehe Behandlungsschemata, letzte Seite).

Hinweise zur Dosierung

Bei einer ausgeprägten allergischen Diathese ist eine niedrigere Anfangsdosis (0,01 mg) und verzögerte Dosissteigerung angezeigt, zum Beispiel durch Verwendung von Originalpackungen.

Während Bestrahlung oder Chemotherapie kann aufgrund der veränderten Reaktionslage des Patienten eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für konkrete Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion gibt es keine hinreichenden Daten. Allgemeine Erfahrungen haben bisher keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung erkennen lassen.

Art der Anwendung

Subkutane Injektion, nach Möglichkeit in Tumor- bzw. Metastasennähe, ansonsten an stets wechselnden Körperstellen (z. B. Bauchhaut, Oberarm oder Oberschenkel). Nicht in entzündete Hautareale oder Bestrahlungsfelder injizieren. Auf streng subkutane Injektionstechnik ist zu achten.

Vorsichtshalber wird empfohlen, Helixor® nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze aufzuziehen (s. a. unter 6.2 Inkompatibilitäten).

Angebrochene Ampullen dürfen für eine spätere Injektion nicht aufbewahrt werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Anwendungsdauer ist prinzipiell nicht begrenzt. Sie wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem jeweiligen Rezidivrisiko und dem individuellen Befinden bzw. Befund des Patienten. Sie sollte mehrere Jahre betragen, wobei in der Regel Pausen in zunehmender Länge eingelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Allergie auf Mistelzubereitungen
- Akut entzündliche bzw. hoch fieberhafte Erkrankungen: die Behandlung sollte bis zum Abklingen der Entzündungszeichen unterbrochen werden
- Chronische granulomatöse Erkrankungen und floride Autoimmunerkrankungen und solche unter immunsuppressiver Therapie
- Hyperthyreose mit Tachykardie

4.4 Besondere Warn- und Vorsichtshinweise für die Anwendung

Bei Allergikern ist auf eine besonders vorsichtige Dosierung unter sorgfältiger Verlaufskontrolle zu achten (siehe auch „Hinweise zur Dosierung“).

Primäre Hirn- und Rückenmarktumoren oder intrakranielle Metastasen mit Gefahr einer Hirndruckerhöhung: In diesem Fall sollten die Präparate nur nach strenger Indikationsstellung und unter engmaschiger klinischer Kontrolle verabreicht werden.

Die Ampulle sollte kurz in der Hand erwärmt werden, da die Bildung von Kälteagglutininen nach der i.v.-Injektion nicht körperwarmer Mistelinjektionslösungen beschrieben wurde.

Helixor® enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist praktisch natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Zu Interaktionen mit anderen immunmodulierenden Substanzen (z. B. Thymusextrakten) liegen keine Untersuchungen vor. Bei zeitnaher Anwendung entsprechender Präparate ist eine vorsichtige Dosierung und Kontrolle geeigneter Immunparameter empfehlenswert.

4.6 Verwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung, vor allem der Hämatopoese und des Immunsystems beim Foeten/Säugling, vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Eine geringe Steigerung der Körpertemperatur und lokale entzündliche Reaktionen an der subkutanen Injektionsstelle treten zu Beginn der Therapie fast regelmäßig auf und sind Zeichen der Reaktionslage des Patienten. Ebenso unbedenklich sind vorübergehende leichte Schwellungen regionaler Lymphknoten.

Bei Fieber über 38 °C (evtl. mit Abgeschlagenheit, Frösteln, allg. Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und kurzzeitigen Schwindelgefühlen) oder bei größeren örtlichen Reaktionen über 5 cm Durchmesser sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Stärke bzw. Dosis gegeben werden.

Das durch Helixor®-Injektion hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Arzneimittel unterdrückt werden. Bei länger als 3 Tage anhaltendem Fieber ist an einen infektiösen Prozess oder Tumorfieber zu denken.

Übermäßige lokale Reaktionen lassen sich durch Anwendung einer geringeren Stärke des Präparates oder auch einer geringeren Menge von Helixor® vermeiden. In diesem Fall wird die Anwendung von 0,1–0,5 ml Helixor® mit Hilfe einer skalierten 1 ml-Spritze empfohlen.

Es können lokalisierte oder systemische allergische oder allergioide Reaktionen auftreten (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Urtikaria oder Exanthem, mitunter auch mit Quincke-Ödem, Schüttelfrost, Atemnot und Bronchospastik, vereinzelt mit Schock oder als Erythema exsudativum multiforme), die das Absetzen des Präparates und die Einleitung einer ärztlichen Therapie erfordern.

Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen sowie entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich sind möglich. Auch hier ist eine vorübergehende Therapiepause bis zum Abklingen der Entzündungsreaktion erforderlich.

Es wurde über das Auftreten chronisch granulomatöser Entzündungen (Sarkoidose, Erythema nodosum) und von Autoimmunerkrankungen (Dermatomyositis) während einer Misteltherapie berichtet.

Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Misteltherapie wurde berichtet.

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 über folgendes Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de

4.9 Überdosierung/Überreaktion: Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel

Bei örtlichen Entzündungsreaktionen über 5 cm Durchmesser, Fieber oder grippeartigen Symptomen sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in deutlich reduzierter Dosis gegeben werden.

Auftreten anaphylaktischer Reaktionen

Anzeichen einer beginnenden anaphylaktischen Reaktion sind u. a. Juckreiz oder Brennen an Handinnenflächen oder Fußsohlen, der Zunge und des Gaumens; ferner Juckreiz, Erythem und Urtikaria an Haut und Schleimhäuten. Im weiteren Verlauf kann es zum Auftreten von Übelkeit, Krämpfen, Erbrechen, Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe, Tachykardie und Blutdruckabfall kommen bis hin zu Schock und Kreislaufstillstand.

Die Notfalltherapie der anaphylaktischen Reaktion erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien. Eine adäquate Notfallausrüstung muss zur Verfügung stehen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Für Helixor® sind unter Verwendung hoher Dosierungen *in vitro* geringe bis mittelgradige zytotoxische Effekte, d. h. am stärksten bei Helixor® P, am wenigsten bei Helixor® M, immunmodulierende und DNA-stabilisierende Eigenschaften (ausschließlich Helixor® A) belegt.

In Tierversuchen zeigten sich antitumorale, metastasenhemmende und immunmodulierende Effekte unter intra- und peritumorale sowie intraperitoneale Verabreichung mittlerer bis hoher Dosen von Helixor®.

Beim Menschen sind ebenfalls immunmodulierende Eigenschaften (überwiegend Anstieg der NK-Zellen unter niedriger bis mittlerer Dosierung) beschrieben. Hinweise zur Verbesserung der Lebensqualität ergeben sich aus einer Studie mit Helixor® A an Patienten in China unter Verwendung eines international anerkannten und für die chinesische Sprache validierten Lebensqualitätsfragebogens (Functional Living Index-Cancer (FLIC)) sowie des international gebräuchlichen und validierten Karnofsky-Index. Die Studie wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg ausgewertet.

BEHANDLUNGSSCHEMATA ALS ORIENTIERUNGSHILFE

Die Gesichtspunkte zur individuellen Dosierung sind zu beachten (siehe 4.2).

Behandlungsschema für bösartige Geschwulstkrankheiten

	Einleitungstherapie	Erhaltungstherapie
Stadium 0-I*	SE I → SE II → 2 Wochen Pause	SE II 2 × nacheinander → 2 Wochen Pause Wiederholung
	Dosissteigerung von 1 bis 30 mg/Injektion 3 × wöchentlich	
Stadium II*	SE I → SE II → SE IV → 2 Wochen Pause	SE IV 2 × nacheinander → 2 Wochen Pause Wiederholung
	Dosissteigerung von 1 bis 50 mg/Injektion 3 × wöchentlich	
Stadium III*	SE I → SE II → SE IV → SE IV + OP 50 mg** → 2 Wochen Pause	SE IV + OP 50 mg** 2 × nacheinander → 2 Wochen Pause Wiederholung
	Dosissteigerung von 1 bis 100 mg/Injektion 3 × wöchentlich	
Stadium IV* Und nicht voll- ständig ent- fernte Tumore	SE I → SE II → SE IV → SE IV + OP 50 mg** → (keine Pause)	1. + 2. Inj.: 100 mg 3. + 4. Inj.: 150 mg 5. – 7. Inj.: 200 mg*** Wiederholung
	Dosissteigerung von 1 bis 200 mg***/Injektion 3 × wöchentlich bis täglich	

Behandlung definierter Präkanzerosen

Zur postoperativen Rezidivprophylaxe: siehe obiges Schema, Stadium 0 – I.

Zur Therapie inoperabler Präkanzerosen: siehe obiges Schema, Stadium III.

SE = Serienpackung OP = Originalpackung (Packungsinhalt siehe 6.5)

* UICC- bzw. FIGO-Stadium, siehe 'TNM-Klassifikation maligner Tumoren', Springer Verlag.

** d. h., mit jeder Amp. der SE IV wird zusätzlich 1 Amp. 50 mg aufgezogen (ergibt 70/70/80/80/100/100/100 mg).

*** Falls eine weitere Dosissteigerung notwendig ist, erfolgt diese alle 14 Tage in Stufen von 50 mg bis zu einer maximalen Einzeldosis von 400 mg.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt