

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitamin B 12 Lichtenstein

1.000 µg/ml

Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 1.000 µg (= 1 mg) Cyanocobalamin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Hinweis:

Cyanocobalamin gehört zur Gruppe der Stoffe, die zusammenfassend als „Vitamin B₁₂“ bezeichnet werden.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, rote Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vitamin-B₁₂-Mangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann.

Vitamin-B₁₂-Mangel kann sich in folgenden Krankheitsbildern äußern:

- hyperchromer makrozytärer Megaloblastenanämie (Perniciosa, Biermer-Anämie, Addison-Anämie),
- funikulärer Spinalerkrankung.

Ein labordiagnostisch gesicherter Vitamin-B₁₂-Mangel kann auftreten bei:

- jahrelanger Mangel- und Fehlernährung (z. B. durch streng vegetarische Kost),
- Malabsorption durch
 - ungenügende Produktion von Intrinsic Factor,
 - Erkrankungen im Endabschnitt des Ileums (z. B. Sprue),
 - Fischbandwurmbefall oder
 - Blind-Loop-Syndrom,
- angeborenen Vitamin-B₁₂-Transportstörungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zu Beginn der Behandlung wird in den ersten Wochen nach Diagnosestellung 1 Ampulle mit 1 ml Vitamin B 12 Lichtenstein (entsprechend 1000 µg Cyanocobalamin) zweimal pro Woche verabreicht.

Bei nachgewiesener Vitamin-B₁₂-Aufnahmestörung im Darm werden anschließend 100 µg Cyanocobalamin einmal im Monat verabreicht.

Art der Anwendung

Vitamin B 12 Lichtenstein wird in der Regel intramuskulär verabreicht. Es kann aber auch langsam intravenös oder subkutan gegeben werden.

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sind zu verwenden.

Zur Infusion kann Vitamin B 12 Lichtenstein zu einer 0,9%igen Natriumchloridlösung zur Herstellung einer Infusionslösung oder 5%igen Glucoselösung zur Herstellung einer Infusionslösung zugemischt werden. Bitte begrenzte Haltbarkeit beachten, siehe Abschnitt 6.3.

Vitamin B 12 Lichtenstein, Injektionslösung, kann mit Fol injekt Lichtenstein, Injektionslösung, im Mischungsverhältnis 1 : 1 verabreicht werden. Bitte begrenzte Haltbarkeit beachten, siehe Abschnitt 6.3.

Bei guter Verträglichkeit ist die Dauer der Anwendung nicht begrenzt. Bei nachgewiesener Vitamin-B₁₂-Aufnahmestörung im Darm wird Vitamin B₁₂ in der Regel lebenslang substituiert.

4.3 Gegenanzeigen

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

Maligne Tumore (Risiko für progressives Wachstum).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin B 12 Lichtenstein sollte nicht bei Leberscher hereditärer Optikusneuropathie angewendet werden.

Nach längerer Behandlung (über mehrere Jahre) mit H₂-Antihistaminika oder Protonenpumpenhemmern besteht das Risiko einer Verschlechterung des Vitamin-B₁₂-Mangels, da durch die Hemmung der Magensäuresekretion die Aufnahme von Vitamin B₁₂ aus dem Verdauungstrakt reduziert sein kann.

Vitamin B 12 Lichtenstein enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher keine bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die empfohlene tägliche Vitamin-B₁₂-Zufuhr in der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt 4 µg. Nach den bisherigen Erfahrungen haben höhere Dosen keine nachteiligen Auswirkungen auf den Fetus.

Vitamin B₁₂ passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)

Häufig: (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen.

Nicht bekannt: Allergische Reaktionen in Form von Juckreiz, Erythem und Ödemen, einschließlich akuter Reaktionen wie anaphylaktischer Schock, Angioödem und Hautnekrosen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Akne.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Rotfärbung des Urins (aufgrund der Elimination des Vitamin B₁₂ über den Urin)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Schmerzen an der Injektionsstelle.

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

Vitamin B₁₂ hat eine große therapeutische Breite. Vergiftungen oder Überdosierungserscheinungen sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine,
ATC-Code: B03BA01.

Vitamin B₁₂ ist als Bestandteil der prosthetischen Gruppen der Methylmalonyl-CoA-Isomerase für die Umwandlung der Propionsäure in Bernsteinsäure notwendig. Weiterhin ist Vitamin B₁₂ neben Folsäure an der Neubildung labiler Methylgruppen beteiligt, die durch Transmethylierungsprozesse auf andere Methylakzeptoren übertragen werden. Das Vitamin nimmt dabei auf die Nukleinsäuresynthese Einfluss, insbesondere bei der Hämatopoese und anderen Zellreifungsvorgängen im Körper.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Zu therapeutischen Zwecken wird Vitamin B₁₂ in Form von Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin, und Hydroxocobalaminacetat angewendet. Diese beiden Formen stellen „Prodrugs“ dar, die im Organismus in die wirksamen Formen Methyl- und 5-Adenosylcobalamin überführt werden.

Der Mensch ist nicht in der Lage, Vitamin B₁₂ selbst zu synthetisieren, und muss sich daher dieses Vitamin mit der Nahrung zuführen. Als Vitamin-B₁₂-haltige Produkte sind Leber, Niere, Herz, Fisch, Austern, Milch, Eigelb und Muskelfleisch bekannt.

Die Resorption von Vitamin B₁₂ erfolgt überwiegend im Dünndarm, jedoch nur, wenn das Vitamin zuvor mit dem im Magen gebildeten Intrinsic Factor, einem Glykoprotein, eine Verbindung eingegangen ist. Nur die Vitamin-B₁₂-Menge wird im Körper retiniert, die zur täglichen Bedarfsdeckung notwendig ist und etwa 1 µg beträgt.

Mangelercheinungen

Eine jahrelang dauernde verminderte oder fehlende Vitamin-B₁₂-Resorption führt zu Mangelercheinungen, wenn der Plasmaspiegel unterhalb 200 pg/ml fällt. Hämatologisch finden sich Blutbildveränderungen in Form einer megaloblastären Anämie. Neurologisch manifestieren sich Ausfälle am peripheren und zentralen Nervensystem. Zeichen der Polyneuropathie können mit Läsionen der langen Rückenmarksbahnen und psychischen Störungen kombiniert sein. Bei Mangelercheinungen treten meist uncharakteristische Symptome auf, z. B. Müdigkeit und Blässe, Kribbeln in Händen und Füßen, Gangunsicherheit und verminderte körperliche Belastbarkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Vitamin-B₁₂-Resorption erfolgt über zwei Wege:

1. Vitamin B₁₂ wird im Dünndarm aktiv in der an den Intrinsic Factor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des Vitamins B₁₂ zum Gewebe erfolgt durch Anlagerung an Transcobalamine, Substanzen, aus der Reihe der Plasma-Beta-Globuline.
2. Unabhängig vom Intrinsic Factor kann das Vitamin auch durch passive Diffusion über den Magen-Darm-Trakt oder die Schleimhäute in den Blutstrom gelangen. Von oral angebotenen Mengen gelangen jedoch nicht mehr als etwa 1–3 % ins Blut.

Untersuchungen an Gesunden ergaben, dass von oralen Dosen (mehr als 5 µg) über den Intrinsic Factor im Durchschnitt maximal 1,5 µg Vitamin B₁₂ resorbiert werden. Bei Patienten mit perniziöser Anämie wurden nach oralen Dosen von 100 µg Vitamin B₁₂ und mehr Resorptionsraten von maximal 1 % gefunden.

Das im Körper enthaltene Vitamin B₁₂ ist in Depots gespeichert, von denen die Leber das wichtigste ist. Der durch den täglichen Bedarf verbrauchte Vitamin-B₁₂-Anteil ist sehr gering und liegt bei etwa 1 µg, die Turn-over-Rate bei 2,5 µg. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 1 Jahr. Dabei werden 2,55 µg Vitamin B₁₂ pro Tag oder 0,051 % der Gesamtbestände des Körpers umgesetzt.

Vitamin B₁₂ wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und bis auf 1 µg wieder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers durch hoch dosierte, insbesondere parenterale Gabe überschritten, so wird der nicht retinierte Anteil im Urin ausgeschieden.

Die Blutplasmaspiegel geben über die Höhe des Vitamin-B₁₂-Depots im Körper Auskunft. Wird einem gesunden Organismus jegliche Vitamin-B₁₂-Zufuhr entzogen, braucht es einen Zeitraum von 3–5 Jahren, bis kritische Werte erreicht werden, die einen Vitaminmangelzustand anzeigen.

50 bis 90 % einer intramuskulär oder intravenös verabreichten Gabe von 0,1–1 mg Cyanocobalamin werden innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, wobei nach intravenöser Gabe die Elimination über den Urin sogar noch schneller verläuft. Nach Applikation von Hydroxocobalamin werden dagegen länger anhaltende Serumspiegel beobachtet, wobei innerhalb von 72 Stunden lediglich 16–66 % der Dosis im Urin erscheinen, mit einem Maximum nach 24 Stunden.

Dieser Effekt soll jedoch bei einer Langzeitbehandlung spätestens nach einem Monat verlorengehen, so dass zwischen Hydroxocobalamin und Cyanocobalamin keine wesentlichen Unterschiede im Resorptions- und Retentionsverhalten bestehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus der vorliegenden Literatur ergeben sich keine Erkenntnisse über mutagene, kanzerogene oder reproduktionstoxische Eigenschaften von Vitamin B₁₂.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund der Instabilität von Vitamin B₁₂ kann durch Zumischung anderer Arzneistoffe ein Wirkverlust des Vitamins auftreten (Infusionen siehe Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis:

3 Jahre.

Nach Zubereitung:

Nach Verdünnung in 0,9%iger Natriumchloridlösung bzw. 5%iger Glucoselösung zur Herstellung einer Infusionslösung wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Raumtemperatur im Glasbehältnis und ohne direktes Sonnenlicht für 2 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Eine 1 : 1-Mischung von Vitamin B 12 Lichtenstein mit Fol injekt Lichtenstein, Injektionslösung, muss unmittelbar nach der Herstellung verwendet werden.

Bei erkennbaren Schäden des Ampullenglases sowie bei Trübungen ist die Injektionslösung nicht zu verwenden. Teilweise entleerte Ampullen dürfen nicht gelagert werden. Angebrochene Ampullen sind stets zu verwerfen.

Vitamin B 12 Lichtenstein soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen [One-point-cut-(OPC-)Spießampullen] der hydrolytischen Klasse I mit je 1 ml Injektionslösung.

Packungen mit 5, 10 oder 100 (4 x 25) Ampullen zu 1 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

6866745.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).