MEDICE
THE HEALTH FAMILY

Medivitan iV Ampullen 4,11 mg/1 mg/1,05 mg Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Medivitan iV Ampullen 4,11 mg/1 mg/ 1,05 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 4 ml Injektionslösung I enthält:
4,11 mg Pyridoxin als Pyridoxinhydrochlorid (Vit. B6)
1 mg Cyanocobalamin (Vit. B12)

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung II enthält:
1,05 mg Folsäure als Folsäure-Hydrat

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinierter Mangel an Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure bei Erwachsenen, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Herstellung den Inhalt der Ampullen mit Injektionslösung I und II nacheinander in die Spritze aufziehen und kurz mischen.

Soweit nicht anders verordnet sind 2× pro Woche eine Dosis Medivitan iV Ampullen intramuskulär oder intravenös zu injizieren und diese Therapie über 4 Wochen durchzuführen (insgesamt 8 Injektionen).

Bei intestinalen Resorptionsstörungen ist eine intramuskuläre oder intravenöse Gabe von Medivitan iV Ampullen in Abständen von 4 Wochen vorzunehmen. Der Therapieerfolg sollte durch einen Bluttest kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Medivitan iV Ampullen ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren geeignet.

Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Zwischen den Injektionen ist täglich Folsäure oral zuzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorliegen einer entzündlichen Gewebeveränderung im Applikationsgebiet. Verdacht auf Folsäureüberempfindlichkeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medivitan iV Ampullen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Injektionsseite ist bei jeder Injektion zu wechseln. Bei intramuskulärer Anwendung muss die Injektion langsam und tief erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Medivitan iV Ampullen wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die Gabe von Folsäure in hohen Dosen kann die Blutspiegel von Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon) senken und dadurch unter Umständen die Krampfbereitschaft erhöhen. Antikonvulsiva können die Blutspiegel von Folsäure senken.

Bei Gabe hoher Folsäure-Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure und gleichzeitig verabreichte Folsäureantagonisten, wie z. B. Chemotherapeutika (z. B Trimethoprim, Proguanil, Pyrimethamin) und Zytostatika (z. B. Methotrexat), gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.

Die gleichzeitige Gabe von hohen Folsäure-Dosen und Fluorouracil bzw. Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin) kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Erhöhung der (Zyto-)Toxizität von Fluorouracil bzw. Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin) führen.

Therapeutische Dosen von Pyridoxinhydrochlorid können die Wirkung von L-Dopa abschwächen, wenn es nicht in Kombination mit L-Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren angewendet wird.

Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxinantagonisten (z. B. Hydralazin, Isoniazid (INH), Cycloserin, D-Penicillamin, orale Kontrazeptiva) kann den Bedarf an Vitamin B6 erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte der tägliche Vitaminbedarf mit einer ausgewogenen Ernährung sichergestellt werden.

Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Vitamin B12, B6 und Folsäure in Dosierungen oberhalb des angegebenen Tagesbedarfs (wie in diesem Präparat enthalten) liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

Die Vitamine B12, B6 und Folsäure gehen in die Muttermilch über.

Es gibt beim Menschen keine Hinweise einer negativen Auswirkung auf die Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr selten wurde bei parenteraler Anwendung von Cyanocobalamin über Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie über anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Sehr selten können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktion, Urtikaria, Schockzustände) auf Folsäure auftreten.

Gelegentlich kann es zu lokalen Unverträglichkeiten kommen. Folsäure kann in hohen Dosen gelegentlich zu gastrointestinalen Störungen führen.

Nicht bekannt: Bei Folsäure anaphylaktische Reaktion.

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

Symptome der Intoxikation

Es ist nicht mit Vergiftungssymptomen zu rechnen. Sehr selten besteht die Gefahr eines allergischen Schocks.

Therapie von Intoxikationen

Bei leichten Unverträglichkeitsreaktionen genügt das Absetzen von Medivitan iV Ampullen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cyanocobalamin, Kombinationen

ATC-Code: B03BA51

Vitamin B6 ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nichtoxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiolo-

gisch aktiver Amine (z. B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, τ-Aminobuttersäure-α-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B6 greift an verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B6 die α-Amino-β-Ketoadipinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe. Eine analgetische Wirkung wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

Folsäure ist in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure und zwar als Carrier von C_1-Gruppen wirksam. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen.

Das als Pro-drug zugeführte Vitamin B12-Derivat Cyanocobalamin muss erst in seine beim Menschen wirksamen Coenzyme Methylcobalamin und 5-Desoxyadenosylcobalamin umgewandelt werden. Methylcobalamin ist zur Bildung von Methionin aus Homocystein erforderlich. Bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin entsteht freie Tetrahydrofolsäure aus 5-Methyltetrahydrofolsäure, aus welcher nach C_1-Transfer von Serin die „aktivierten C_1-Einheiten" entstehen. Sie sind für die Biosynthese von Purinbasen und Desoxyribonucleinsäure, z. B. im Rahmen der Hämatopoese, von Bedeutung. 5-Desoxyadenosylcobalamin ist für die Umwandlung von Methylmalonyl-Coenzym A in Succinyl-Coenzym A notwendig. Ein Fehlen führt zu erhöhten Spiegeln an Propionsäure und Methylmalonsäure, die Ursachen zur Bildung abnormer Fettsäureketten sind.

Im intermediären Stoffwechsel besteht demnach ein Wirkungssynergismus zwischen Folsäure und Vitamin B12, in dem beide Vitamine an der enzymatischen Methionin-Synthese-Reaktion beteiligt sind. Bei diesem Stoffwechselschritt erfolgt der Transfer der Methylgruppe von Methyltetrahydrofolsäure auf Homocystein unter Bildung von Methionin. Bei einem Vitamin B12-Mangel ist diese Reaktion aufgrund eines Cofaktor-Defizits blockiert, woraus eine Verarmung des Organismus an reaktionsfähigen Folatverbindungen resultiert. Diese Verwertungsstörung von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure wird auch mit dem Begriff Methyl-Folat-Falle bezeichnet. Als Folge der Akkumulation von Methyl-Tetrahydrofolsäure resultieren bei einem Vitaminmangel erhöhte Folsäure-Konzentrationen im Plasma und erniedrigte Folatkonzentrationen in den Erythrozyten, da keine Tetrahydrofolsäure aus 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure für die Synthese der speicherfähigen Folat-Polyglutamat-Verbindung zur Verfügung gestellt wird. Eine weitere Folge ist der eingeschränkte Transfer der Formiminogruppe von Formiminoglutaminsäure aus Tetrahydrofolsäure, so dass vermehrt Formiminoglutaminsäure (FIGLU) im Harn ausgeschieden wird.

Einen wichtigen Synergismus zwischen Vitamin B6, B12 und Folsäure gibt es bei der Verstoffwechselung von Homocystein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cobalamin

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 Schleimhäute in den Blutstrom gelangen. Von oral angebotenen Mengen gelangen jedoch nicht mehr als 1 bis 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 Turnover-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 hochdosierte, insbesondere parenterale Gabe überschritten, so wird der nicht retinierte Anteil im Urin ausgeschieden.

50 bis 90 % einer intramuskulär oder intravenös verabreichten Gabe von 0,1 bis 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 bis 66 % der Dosis im Urin erscheinen, mit einem Maximum nach 24 Stunden.

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

Folsäure

Therapeutisch kommt Folsäure entweder parenteral oder oral zur Anwendung.

Nach i.m. Gabe von 1,5 mg Folsäure, Mononatriumsalz werden innerhalb der ersten Stunde maximale Serumkonzentrationen erreicht. Der anschließende Konzentrationsabfall erfolgt rasch, so dass nach 12 Stunden die Basiswerte wieder erreicht werden. Innerhalb der ersten 6 Stunden werden nach parenteraler Verabreichung etwa 80 % und in den darauffolgenden 4 Std. weitere 17 % renal ausgeschieden.

Oral zugeführte Folsäure wird nahezu vollständig resorbiert, die aus den Flächen unter den Serum-Konzentrations-Zeitprofilen (AUC ng h/ml) nach i. m. versus oraler Gabe abgeleitete Bioverfügbarkeit liegt bei 80 – 87 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,6 Stunden erreicht.

Pyridoxin

Pyridoxin (Vit. B6), Pyridoxal und Pyridoxamin werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 Stunden ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure. Voraussetzung für die Funktion als Coenzym ist die Phosphorylierung der CH_2OH-Gruppe in 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteine gebunden.

Der Körperbestand an Vitamin B6 beträgt 40 – 150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7 – 3,6 mg und die tägliche Turnover-Rate 2,2 – 2,4 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Medivitan iV Ampullen kann mit isotonischer Kochsalzlösung gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Medivitan iV Ampullen sollte unmittelbar nach dem Mischen der Lösungen angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit je 1 Ampulle mit 4 ml Lösung I und 1 ml Lösung II

Packung mit je 4 Ampullen mit 4 ml Lösung I und 1 ml Lösung II

Packung mit je 8 Ampullen mit 4 ml Lösung I und 1 ml Lösung II

Packung mit je 16 Ampullen mit 4 ml Lösung I und 1 ml Lösung II

Klinikpackung mit je 24 Ampullen mit 4 ml Lösung I und 1 ml Lösung II

Klinikpackung mit je 48 Ampullen mit 4 ml Lösung I und 1 ml Lösung II

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Telefon: +49 2371 937-0
Telefax: +49 2371 937-106
E-Mail: info@medice.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

50313.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.11.2007/20.07.2021

10. STAND DER INFORMATION

10.2026

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt