

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Medyn forte Kapseln 0,49 mg/20,75 mg/ 2,5 mg, Hartkapseln

Wirkstoffe: Cobalamin/Pyridoxin/Folsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

1 Hartkapsel enthält:

Cobalamin (Vit B₁₂) 0,49 mg
(als Cyanocobalamin)

Pyridoxin (Vit B₆) 20,75 mg
(Pyridoxinhydrochlorid)

Folsäure 2,5 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nachgewiesener, kombinierter Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Es soll täglich eine Hartkapsel eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche < 18 Jahre

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Anwendung mit Medyn forte bei Kindern vor. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren nicht empfohlen.

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.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt und richtet sich nach Art und Schwere des Vitaminmangels.

4.3 Gegenanzeigen

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

Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin B₁₂-Mangels (z. B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Bei langfristiger Einnahme von Tagesdosen über 50 mg Pyridoxinhydrochlorid sowie bei kurzfristiger Einnahme von Dosen im Grammbereich wurden periphere sensorische Neuropathien beobachtet. Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Paraesthesie)

ist die Dosierung zu überprüfen und das Medikament ggfs. abzusetzen.

Der durch Folsäuregabe hervorgerufene Retikulozytenanstieg kann einen Vitamin B12-Mangel maskieren.

Wegen der Gefahr irreversibler neurologischer Störungen ist vor Therapiebeginn sicherzustellen, dass keine durch Vitamin B12-Mangel bedingte Megaloblastenanämie oder neurologische/psychiatrische Erkrankungen vorliegen. Wegen der unzuverlässigen Resorption von Vitamin B12 bei oraler Verabreichung erfordert ein klinisch manifestierter Vitamin B12-Mangel eine parenterale Therapie

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Medyn forte Kapseln in der Schwangerschaft vor. Die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B12 beträgt in der Schwangerschaft 3,5 µg und in der Stillzeit 4 µg, für Vitamin B6 in der Schwangerschaft ab dem 4. Monat und in der Stillzeit 1,9 mg, für Folsäure in der Schwangerschaft 550 µg und in der Stillzeit 450 µg und sollte durch eine ausgewogene Ernährung sichergestellt werden. Die empfohlene tägliche Zufuhr in Schwangerschaft und Stillzeit beträgt für Vitamin B12 4 µg, für Vitamin B6 2,4–2,6 mg und für Folsäure 600 µg und sollte durch eine ausgewogene Ernährung sichergestellt werden. Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Vitamin B12, B6 und Folsäure in Dosierungen oberhalb des angegebenen Tages-

bedarfs (wie in diesem Präparat enthalten) liegen nicht vor (siehe auch 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). 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 das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

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)

Vitamin B₆

Im angegebenen Dosisbereich für die Prophylaxe und Therapie eines Vitamin B₆-Mangels sind keine Nebenwirkungen bekannt. Tagesdosen über 50 mg können eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen (s. Warnhinweise).

Nach täglicher Einnahme sehr hoher Vitamin B6-Dosen über einen langen Zeitraum wurde in Einzelfällen über Photosensitivität berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Nach Einnahme sehr hoher Vitamin B6-Dosen wurden gastrointestinale Störungen berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Folsäure

Durch Folsäure kann es bei der Gabe hoher Dosen selten zu gastrointestinalen Störungen, Schlafstörungen, Erregung und Depression kommen.

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

Vitamin B₁₂

Sehr selten wurde über Akne, ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie über anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Im sehr seltenen Fall eines allergischen Schocks sind die in diesem Fall notwendigen allgemeinen Notfallmaßnahmen zu ergreifen. In anderen Fällen von leichten Unverträglichkeitsreaktionen genügt das Absetzen von Medyn forte Kapseln.

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

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

Sehr selten besteht die Gefahr eines allergischen Schocks.

Therapie von Intoxikationen

Im äußerst seltenen Fall des allergischen Schocks sind die notwendigen allgemeinen Notfallmaßnahmen zu ergreifen. In Fällen von leichten Unverträglichkeitsreaktionen genügt das Absetzen von Medyn forte Kapseln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure, Kombinationen

ATC-Code: B03BB51

Vitamin B₆ ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nicht-oxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z. B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ -Aminobuttersäure, α -Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B₆ greift an 4 verschiedenen Stellen in den Tryptophan-Stoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B₆ die α -Amino- β -Keto-adipinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure. Sie fungiert als Überträger von C₁-Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen.

Das als Pro-drug zugeführte Vitamin B₁₂-Derivat Cyanocobalamin muss erst in die 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 C₁-Transfer von Serin die aktivierten C₁-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 5-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-Methyltetrahydrofolsäure wird auch mit dem Begriff Methylfolat-Falle bezeichnet. Als Folge der Akkumulation von 5-Methyltetrahydrofolsäure resultieren bei einem Vitamin B₁₂-Mangel erhöhte Folsäure-Konzentrationen im Plasma und erniedrigte Folatkonzentrationen in den Erythrozyten, da keine Tetrahydrofolsäure aus 5-Methyltetrahydrofolsäure für die Synthese der speicherfähigen Folat-Polyglutamat-Verbindungen zur Verfügung gestellt wird. Eine weitere Folge ist der eingeschränkte Transfer der Formiminogruppe von Formiminoglutaminsäure auf Tetrahydrofolsäure, so dass vermehrt Formiminoglutaminsäure (FIGLU) im Harn ausgeschieden wird. Einen wichtigen Synergismus zwischen Vitamin B₆/Vitamin B₁₂ und Folsäure gibt es bei der Verstoffwechselung von Homocystein.

Homocystein (HC) ist eine in der Nahrung nicht vorkommende Aminosäure, die im menschlichen Körper aus der essentiellen Aminosäure Methionin gebildet wird und als Methylgruppenspende wirkt.

Vermutlich wegen der hohen Toxizität existieren zwei Hauptmechanismen für die Kontrolle des HC-Blutspiegels: Umwandlung in Cystein (Vitamin B₆-abhängig) und die bereits erwähnte Remethylierung zu Methionin (Vitamin B₁₂- und folatabhängig). Abnorm hohe (toxische) Blutspiegelwerte beim Menschen treten auf, wenn ein Mangel an den Kofaktoren B₆, B₁₂, Folat vorherrscht, oder wenn für bestimmte Enzyme (CBS/MTHFR) ein genetischer Defekt besteht.

Die genetisch bedingte Homocysteinurie beruht ebenfalls auf einem Mangel an einem oder mehreren dieser Enzyme. Kinder mit Homocysteinurie haben hohe Blut-HC-Werte (200 μ mol/l) und sterben frühzeitig. Weniger hohe HC-Werte (20–100 μ mol/l) entstehen aus einer relativen Vitaminmangelsituation (Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folat). Dieser Mangel erhöht das Risiko einer vorzeitigen Gefäßerkrankung.

Durch die kombinierte Gabe von Vitamin B₆/Vitamin B₁₂/Folsäure können erhöhte Homocystein-Blutspiegel zuverlässig gesenkt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pyridoxin, 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 CH₂OH-Gruppe in 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteinen 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 %.

Die in der Nahrung größtenteils als Polyglutamat vorliegende Folsäure muss zur Absorption durch eine Carboxypeptidase im Bürstensaum der Mukosazellen des Duodenums und oberen Jejunums zu Monoglutamat hydrolysiert werden. Die Absorption erfolgt bei niedriger Konzentration aktiv und Carrier-vermittelt, wonach die Folsäure reduziert und methyliert wird und als 5-Methyltetrahydrofolsäure ins Blut gelangt. Bei höherer Konzentration erfolgt grundsätzlich eine passive Diffusion. Für Folsäure besteht ein entero-hepatischer Kreislauf, wobei bis zu 200 μ g/Tag mit der Galle sezerniert werden und zur Rückresorption zur Verfügung stehen. Folsäure wird als Polyglutamat im Gewebe hauptsächlich in der Leber gespeichert. Der Gesamtkörperbestand an Folsäure beträgt bei normaler Ernährung 5–10 mg und deckt den Bedarf für etwa 3–4 Monate. Die Ausscheidung ist abhängig von der zugeführten Menge und beträgt normalerweise bis 24 μ g/Tag mit dem Urin und 500 μ g/Tag mit den Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit von Folsäure liegt zwischen 1,5 und 2 Stunden.

Die Absorption von Vitamin B₁₂ aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt über zwei Wege: Es wird im Dünndarm aktiv in der an den Intrinsic-Faktor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des Vitamin B₁₂ zum Gewebe erfolgt durch Anlagerung an Transcobalamine, Substanzen, die in der Reihe der Plasma- β -Globuline zu finden sind.

Unabhängig vom Intrinsic-Faktor kann das Vitamin auch durch passive Diffusion über den Magen-Darm-Trakt oder Schleimhäute in den Blutstrom gelangen. Von oral angebotenen Mengen gelangen jedoch nur 1–3 % ins Blut.

Untersuchungen an Normalpersonen ergaben, dass von oralen Dosen (< 5 μ g) über den Intrinsic-Faktor im Durchschnitt maximal 1,5 μ g resorbiert werden. Bei Patienten mit perniziöser Anämie wurden nach oralen Dosen von 100 μ g und mehr Resorptionsraten von maximal 1 % gefunden.

Das im Körper enthaltene Vitamin B₁₂ ist in Depots gespeichert, von dem die Leber das wichtigste ist. Der durch den täglichen Bedarf verbrauchte Vitamin B₁₂-Anteil ist sehr gering und liegt bei 1 μ g, die Turnover-Rate bei 1,5 μ g.

Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 1 Jahr. Dabei werden 2,55 μ g Vitamin B₁₂ pro Tag oder 0,051 % der Gesamtbestände des Körpers umgesetzt.

Vitamin B₁₂ wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und bis auf 1 μ g wieder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers, insbesondere durch parenterale Gaben 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 Vitamin-Mangelzustand anzeigen.

50–90 % einer i. m.- oder i. v.-verabreichten Gabe von 0,1–1 mg Cyanocobalamin werden innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, wobei nach i. v.-Gabe die Elimination sogar 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 verloren gehen, so dass zwischen Hydroxocobalamin und Cyanocobalamin keine wesentlichen Unterschiede im Resorptions- und Retentionsverhalten bestehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B₆ (Pyridoxinhydrochlorid)/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100–107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin B₆-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

In physiologischen Dosierungen sind keine mutagenen Effekte durch Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ und Folsäure zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

Aus der vorliegenden Literatur ergeben sich keine Erkenntnisse über reproduktionstoxische Eigenschaften von Vitamin B₁₂ und Folsäure. Vitamin B₆ ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von Megadosen Vitamin B₆ zu Spermatogeneschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltodextrin; Citronensäure-Monohydrat; Natriumcitrat 2 H₂O; mikrokristalline Cellulose; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat; Titandioxid; Eisen(III)oxid; Natriumdodecylsulfat; gereinigtes Wasser; Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister, PCV/PVDC-Aluminium Folie

Packung mit 30 Hartkapseln

Packung mit 90 Hartkapseln

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDICE
Arzneimittel
Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Germany

8. ZULASSUNGSNUMMER

54937.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

05.2018

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt