



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Centricor® Forte Vitamin C Durchstechflasche

200 mg/ml Injektionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 200 mg Ascorbinsäure (Vitamin C)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natriumhydrogencarbonat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung.
- Methämoglobinämie im Kindesalter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche ist zur peripher-venösen Injektion vorgesehen.

Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung:

Erwachsene:

Zur Prophylaxe eines Vitamin-C-Mangels erhalten Erwachsene intravenös 100 bis 200 mg Ascorbinsäure pro Tag (entsprechend 0,5 ml bis 1 ml Injektionslösung). Bei einem manifesten Vitamin C Mangel/Skorbut kann die Dosierung auf bis zu 500 mg Vitamin C pro Tag erhöht werden. Kinder und Jugendliche:

Zur Prophylaxe eines Vitamin-C-Mangels erhalten Kinder 5–10 mg/kg/Tag, bis maximal 100 mg pro Tag. Bei Schulkindern (ab 6 Jahren) kann die Dosierung bei einem manifesten Vitamin-C Mangel/Skorbut auf bis zu 300 mg pro Tag erhöht werden. Für niedrige Dosierungen stehen auch Injektionslösungen mit anderen Stärken zur Verfügung.

Methämoglobinämie im Kindesalter

Kinder und Jugendliche

1 Monat–1 Jahr:	200–1000 mg/Tag, maximal 100 mg/kg KG pro Tag
2–11 Jahre:	200–500 mg/Tag
12–18 Jahre:	500–1000 mg/Tag

Patienten mit Nieren- und /oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit rezidivierender Nierensteinbildung (außer Oxalat-Urolithiasis, siehe 4.3 Gegenanzeigen) sollte die tägliche Vitamin C-Dosis von 100 bis 200 mg nicht überschritten werden.

Patienten mit hochgradiger bzw. terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepatienten) sollten nicht mehr als täglich 50 bis 100 mg erhalten.

Es liegen keine Dosierungsangaben für Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel)

Eine Überschreitung der Dosierung von 100–500 mg Ascorbinsäure täglich ist zu vermeiden.

Die Durchstechflasche ist zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Um Abfall zu reduzieren, kann eine Durchstechflasche für mehr als einen Patienten verwendet werden, wenn die Durchstechflasche in einem für die Arzneimittelzubereitung bestimmten Bereich aufbewahrt und zugänglich gemacht wird, der sich außerhalb des unmittelbaren Behandlungsbereiches des Patienten befindet und wenn der gesamte Inhalt der Durchstechflasche auf einmal zubereitet wird, so dass genügend Dosen für mehrere Patienten unter Vitamin-C-Behandlung zur Verfügung stehen. Die genannten Dosierungen sind einzuhalten.

Die unter „6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“ genannten Hinweise zur Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses sind zu beachten.

Art und Dauer der Anwendung

Die Gabe erfolgt langsam intravenös. Vitamin C sollte normalerweise oral verabreicht werden. Die intravenöse Anwendung zur parenteralen Ernährung sollte nur erfolgen, wenn die orale Verabreichung nicht möglich ist oder eine Malabsorption vermutet wird. Bei einer parenteralen Ernährung sollte die Gabe als separate Injektion erfolgen. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem klinischen Bild und den labordiagnostischen Parametern.

4.3 Gegenanzeigen

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

Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche sollte nicht angewendet werden bei Oxalat-Urolithiasis und Eisen-Speichererkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöse Injektion hoher Dosen von Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche kann durch Ablagerung von Calciumoxalatkristallen in der Niere zu akutem Nierenversagen aufgrund von Nierensteinen führen. Dies wurde schon bei Dosen von 1,5–2,5 g beobachtet. Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz sind hierfür besonders gefährdet. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr (ca. 1½ bis 2 l pro Tag) sollte geachtet werden.

Bei Patienten mit einer bestehenden Nierenfunktionsstörung sollte die Nierenfunktion während der Behandlung regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel wurden unter hohen Dosen von Vitamin C (4 g täg-

lich) in Einzelfällen z. T. schwere Hämolyse beobachtet.

Besonderer Hinweis für Diabetiker: Nach parenteraler Gabe von Ascorbinsäure wird die Nachweisreaktion von Glukose im Blut gestört. (Siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren

Bei Kindern unter 12 Jahren soll im Rahmen der parenteralen Ernährung die unter 4.2 genannte Dosierung nicht überschritten werden.

Im Rahmen der Therapie der Methämoglobinämie im Kindesalter sollte die unter 4.2 genannte Dosierung nicht überschritten werden.

Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche enthält Natrium

1 ml Injektionslösung enthält 1,2 mmol (27,4 mg) Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 137 mg Natrium pro Dosiereinheit (max. 5 ml/d) entsprechend 6,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche kann andere Arzneimittel und die Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen aufgrund des hohen Redoxpotentials chemisch verändern. Die Verträglichkeit mit anderen Arzneimitteln oder Laboruntersuchungen muss daher bei gleichzeitiger Gabe im Einzelfall überprüft werden.

Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva senken den Serumspiegel von Ascorbinsäure. Bei gleichzeitiger Anwendung mit östrogenhaltigen Arzneimitteln kann Ascorbinsäure die Östrogenkonzentration erhöhen.

Fluphenazin

Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Fluphenazin führt zu einer verminderten Fluphenazinplasmakonzentration und einer Verschlechterung des Therapieverlaufs.

Warfarin

Ascorbinsäure beeinflusst möglicherweise die Wirkung von Antikoagulantien. Es wurde berichtet, dass Ascorbinsäure eine antagonistische Wirkung auf Warfarin haben soll. Warfarin zeigt bei gleichzeitiger Verabreichung eine verminderte gerinnungshemmende Wirkung.

Metalle

Ascorbinsäure kann bei Eisenmangelzuständen die Absorption von Eisen erhöhen. Bei einer frühen Behandlung, wenn im Gewebe überschüssiges Eisen vorhanden ist, gibt es jedoch Hinweise darauf, dass Ascorbinsäure die Eisentoxizität, insbesondere für das Herz, verschlechtern kann. Eine Überwachung wird empfohlen. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Ascorbinsäure interagiert mit verschiedenen Elementen wie Kupfer, Selen, Vanadium, Cadmium und Kobalt.



Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Ascorbinsäure und Acetylsalicylsäure führt zu einer verminderten Acetylsalicylsäureausscheidung und zu einer erhöhten Ascorbinsäureausscheidung im Urin. Salicylate inhibieren die Ascorbinsäureaufnahme in die Leukozyten und Thrombozyten.

Besonderer Hinweis für Diabetiker

Nach parenteraler Gabe von Ascorbinsäure wird die Nachweisreaktion von Glucose im Blut gestört (Siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Verfügbare tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Falls notwendig kann eine Anwendung von Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von mehr als 100–500 mg Ascorbinsäure/Tag während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Ascorbinsäure passiert die Plazentaschranke.

Stillzeit

Ascorbinsäure (Vitamin C) wird in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen von Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche kann, in der vorgesehenen Dosierung, während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Ascorbinsäure (Vitamin C) auf die menschliche Fertilität vor. Tierstudien zeigen keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei den empfohlenen Dosen.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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:

- respiratorische und kutane Überempfindlichkeitsreaktionen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten:

- Kurzfristige Kreislaufstörungen (z. B. Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen).

- Reaktionen wie Schüttelfrost und Temperaturanstieg bei akuten Infekten.

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

- Kopfschmerzen*
- Ermüdung*
- Übelkeit*
- Erbrechen*
- Lokalisierter Schmerz und stechender Schmerz an der Injektionsstelle*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

- Diarrhoe
- Abdominale Blähungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

- Nephrolithiasis

* meist durch schnelle Verabreichung von Lösungen mit hoher Osmolalität verursacht, kann durch langsame Verabreichung vermieden werden

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

Berichte über Vergiftungsfälle mit Vitamin C liegen bisher nicht vor.

Bei Anwendung von hohen Dosen intravenösem Vitamin C wurden in klinischen Studien Übelkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Schwitzen und Schwäche beobachtet.

Intravenöse Injektion hoher Dosen von Vitamin C kann durch Ablagerung von Calciumoxalatkristallen in der Niere zu akutem Nierenversagen aufgrund von Nierensteinen führen. Dies wurde schon bei Dosen von 1,5–2,5 g beobachtet.

Bei Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel wurden unter hohen Dosen von Vitamin C (4 g täglich) schwere Hämolyse beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ascorbinsäure (Vitamin C)

ATC-Code: A11GA01

Wirkmechanismus

Vitamin C wirkt als Elektronenspender oder Reduktionsmittel und als physiologisches

Antioxidans. Es ist aufgrund der Polarität des Moleküls gut wasserlöslich und schwer löslich in Fett.

Pharmakodynamische Wirkungen

Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ein essentieller Mikronährstoff, der an vielen biologischen und biochemischen Funktionen beteiligt ist. Der Mensch kann Vitamin C nicht synthetisieren, weil ihm das letzte Enzym im Vitamin-C-Biosyntheseweg, die Gulonolactonoxidase, fehlt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische pharmakologische Untersuchungen mit Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche liegen nicht vor.

- Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung:

Vitamin C wird normalerweise oral angewendet. Falls eine Malabsorption vermutet wird oder eine orale Ernährung nicht möglich ist, kann der tägliche Bedarf mit einer parenteralen Substitution abgedeckt werden.

Die Bedarfsdeckung lässt sich unter anderem durch die Vitamin-C-Konzentration im Blutplasma charakterisieren. Die Grenzwerte einer noch gesicherten Bedarfsdeckung (0,5 mg/dl bei Männern, 0,55 mg/dl bei Frauen) werden bei Gesunden in der Bundesrepublik nur selten unterschritten. Standard-Plasmakonzentrationen von Vitamin C liegen bei gesunden Europäern normalerweise zwischen 60 µmol/L und 90 µmol/L.

Die klinisch manifeste Vitamin C-Mangelkrankung (Skorbut bzw. Moeller-Barlow-Krankheit) entwickelt sich schleichend innerhalb mehrerer Monate aus dem Zustand des latenten Vitamin C-Mangels. Die unspezifischen, frühen Symptome eines subklinischen Vitamin-C-Mangels, wie Lethargie und verminderte Arbeitsfähigkeit, treten bei Plasmaspiegeln von 20–30 µmol/L auf. Mit normalen oralen Dosen werden die Speicher schnell aufgefüllt. Bei sachgemäßer Behandlung mit Ascorbinsäure kann auch bei einer schweren Erkrankung mit vollständiger Genesung ohne Spätfolgen gerechnet werden

- Methämoglobinämie im Kindesalter

Vitamin C spielt als reduzierende Substanz eine Rolle bei der Behandlung einer idiopathischen Methämoglobinämie, wenn von einer Behandlung mit Methylenblau abgeraten wird. Vitamin C ist die Primärtherapie für Methämoglobinämie-Patienten mit Glucose-6-Phosphatase-Dehydrogenase-Mangel.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit zur Vorbeugung oder Behandlung von anderen Erkrankungen ist nicht erwiesen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche ist eine Injektionslösung zur intravenösen Anwendung (Injektion).

Resorption:

Ascorbinsäure wird nach parenteraler Anwendung schnell und vollständig absorbiert.



Verteilung:

Der Gesamtkörpergehalt an Ascorbinsäure beträgt nach hoher Zufuhr von etwa 180 mg täglich mindestens 1,5 g. Ascorbinsäure reichert sich in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und weißen Blutkörperchen an.

Obere Grenzkonzentrationen bei gesunden Erwachsenen sind bei Männern $1,34 \pm 0,21$ mg und bei Frauen $1,46 \pm 0,22$ mg Ascorbinsäure/dl Plasma.

Biotransformation:

Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 bis 50 mg/Tag bei Plasmakonzentrationen von 0,8 bis 1,0 mg/dl erreicht. Der tägliche Gesamt-Turnover beträgt etwa 1 mg/kg KG.

Elimination:

Die Ausscheidung erfolgt renal.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität:

Daten zur akuten Toxizität, die in Tierstudien bei oraler, intravenöser, subkutaner und intraperitonealer Verabreichung beobachtet wurden, zeigen ein niedriges Toxizitätsniveau.

Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“

b) Subchronische und chronische Toxizität:

In subchronischen und chronischen Untersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Die Analyse der verfügbaren Mutagenitäts-, Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsinformationen ergab keine konkreten oder potenziellen Risiken.

d) Reproduktionstoxizität:

Die Analyse der verfügbaren Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ergab keine konkreten oder potenziellen Risiken.

Die präklinischen Daten sind unvollständig. Aufgrund der langjährigen medizinischen Anwendung liegt eine genügend nachgewiesene Anwendungssicherheit am Menschen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ascorbinsäure hat ein starkes Redoxpotential. Die chemische Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Arzneimitteln muss deswegen im Einzelfall überprüft werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch

Es handelt sich um eine konservierungsmittelfreie Zubereitung.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch konnte für 24 Stunden bei $+ 2 \text{ °C}$ bis $+ 8 \text{ °C}$ nachgewiesen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, das Öffnen des Behältnisses fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen im Kühlschrank bei $+ 2 \text{ °C}$ bis $+ 8 \text{ °C}$ lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweis: Centricor Forte Vitamin C Durchstechflasche kann im Laufe der Lagerung eine gelbe Färbung annehmen. Die pharmazeutische Qualität wird dadurch nicht beeinflusst.

Das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Durchstechflasche aus braunem Borosilikatglas mit Gummistopfen und Aluminiumkappe zur multiplen Entnahme von Vitamin C 200 mg/ml Injektionslösung.

Originalpackungen mit:

1 Durchstechflasche zu 50 ml Injektionslösung

10 Durchstechflaschen zu 50 ml Injektionslösung

Anstaltspackungen mit:

20 Durchstechflaschen zu 50 ml (2 OP mit 10 Durchstechflaschen zu je 50 ml Injektionslösung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche ist zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Um Abfall zu reduzieren, kann eine Durchstechflasche für mehr als einen Patienten verwendet werden, wenn die Durchstechflasche in einem für die Arzneimittelzubereitung bestimmten Bereich aufbewahrt und zugänglich gemacht wird, der sich außerhalb des unmittelbaren Behandlungsbereiches des Patienten befindet und wenn der gesamte Inhalt der Durchstechflasche auf einmal zubereitet wird, so dass genügend Dosen für mehrere Patienten unter Vitamin C-Behandlung zur Verfügung stehen.

Bei der Dosisentnahme aus der Durchstechflasche sind die, in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ genannten Dosierungen zu beachten. Die genannten Dosierungen sind einzuhalten.

Die Hinweise unter „6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“ sind zu beachten“.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Tel.: 07031/ 6204-0
Fax: 07031/ 6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2204104.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.01.2022

10. STAND DER INFORMATION

02/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt