

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vitamin B12-Hevert plus Folsäure-Hevert

Injektionslösung

Wirkstoffe:

Cyanocobalamin 3 mg / Folsäure 20 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Vitamin B12-Hevert

1 Ampulle zu 2 ml enthält:

Cyanocobalamin 3 mg

Folsäure-Hevert

1 Ampulle zu 2 ml enthält:

Folsäure 20 mg

Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Therapie und Prophylaxe von isolierten und kombinierten Folsäure und Vitamin B12 Mangelzuständen, die sich klinisch in megaloblastären Anämien und/oder neurologischen bzw. psychiatrischen Störungen äußern können.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Initialbehandlung 2-mal wöchentlich je 20 mg Folsäure und 1500 µg Vitamin B12 intramuskulär oder intravenös injizieren.

Nach Auffüllung der Gewebespeicher ist bei intestinalen Resorptionsstörungen eine intramuskuläre Verabreichung von 20 mg Folsäure und 1500 µg Vitamin B12 in Abständen von 4 Wochen vorzunehmen.

Zwischen den Injektionen ist täglich Folsäure oral zuzuführen.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären oder intravenösen Injektion.

4.3 Gegenanzeigen

Vitamin B12-Hevert plus Folsäure-Hevert darf nicht angewendet werden bei einer Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin B12-Mangels (z. B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor) bzw. bei isoliertem Folsäure-Mangel.

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Unverträglichkeit gegenüber einem der Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine bekannt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäure-Supplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern.

Da die Sicherheit einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, ist eine Dosierung von mehr als 5 mg Folsäure pro Tag in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Vitamin B12 und Folsäure

In Einzelfällen sind allergische Reaktionen, z.B. Erythem, Pruritus, ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittelreaktionen, Bronchospasmus, Übelkeit oder anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock möglich.

Folsäure

Bei hohen Dosen selten gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregung, Depression. Bei Epileptikern ist nach Folsäure-Substitution eine Steigerung der Frequenz und Schwere der Anfälle beobachtet worden.

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, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind im angegebenen Dosierungsbereich nicht zu erwarten.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin-Präparat / Antianämikum

ATC-Code: B03BA51

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure, und zwar als Carrier von C1-Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Bedeutung für den Inter-

mediärstoffwechsel 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 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 N-5-Methyl-Tetrahydrofolsäure 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 Forminogruppe von Formiminoglutaminsäure auf Tetrahydrofolsäure, sodass vermehrt Formiminoglutaminsäure (FIGLU) im Harn ausgeschieden wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Carriervermittelt, wonach die Folsäure reduziert und methyliert wird und als 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure ins Blut gelangt. Bei höherer Konzentration erfolgt zusätzlich eine passive Diffusion. Für Folsäure besteht ein enterohepatischer Kreislauf, wobei bis zu 200 mg/Tag mit der Galle sezerniert werden und zur Rückresorption zur Verfügung stehen. Folsäure wird als Polyglutamat im Ge-

webe hauptsächlich in der Leber gespeichert. Der Gesamtkörperbestand an Folsäure beträgt bei normaler Ernährung 5-10 mg und deckt den Bedarf für 3-4 Monate. Die Ausscheidung ist abhängig von der zugeführten Menge und beträgt normalerweise bis 24 mg/Tag mit dem Urin und 500 mg/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 2 Wege: B12 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-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 1-3% ins Blut. Untersuchungen an Normalpersonen ergaben, dass von oralen Dosen ($< 5 \mu\text{g}$) über den Intrinsic-Faktor im Durchschnitt maximal $1,5 \mu\text{g}$ resorbiert werden. Bei Patienten mit perniziöser Anämie wurden nach oralen Dosen von $100 \mu\text{g}$ 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 $1 \mu\text{g}$, die Turnover-Rate bei $1,5 \mu\text{g}$.

Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 1 Jahr. Dabei werden $2,55 \mu\text{g}$ Vitamin B12 pro Tag oder 0,051 % der Gesamtbestände des Körpers umgesetzt. Vitamin B12 wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und bis auf $1 \mu\text{g}$ wieder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers durch hochdosierte, insbesondere 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 über den Urin sogar noch schneller verläuft.

Mangelerscheinungen:

Bei normaler Ernährung ist ein Folsäure-Mangel selten. Jedoch findet man relativ häufig in allen Altersgruppen Messwerte für Folsäure, die eine unsichere Bedarfsdeckung anzeigen. Ursachen sind hauptsächlich Fehlernährung wie chronischer Alkoholismus, Malabsorption wie

einheimische Sprue, Dünndarmresektion oder gestörter enterohepatischer Kreislauf, chronische Hämodialyse, Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate wie hämolytische Anämie, chronischer Blutverlust, in der Wachstumsphase sowie Folgen einer Therapie mit Antikonvulsiva, Folsäure-Antagonisten oder Einnahme von Ovulationshemmern. Hämatologisch findet sich eine Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten, die Folsäure-bedingte Megaloblastenanämie ist morphologisch von der Perniciosa nicht zu unterscheiden. Weitere Symptome des Folsäuremangels sind u. a. Schleimhautveränderungen im Bereich der Mundhöhle und Veränderungen am Plattenepithel von Vagina und Zervix, Wachstumsstörungen, Auftreten von Missbildungen sowie in seltenen Fällen ein himorganisches Syndrom, Störungen der Pyramidenbahn und Neuropathien. Hämatologisch findet sich eine Megaloblastenanämie als Folge einer Reifestörung der Blutzellen, die je nach Schweregrad mit Schwäche, Ermüdbarkeit, Antriebsarmut, blassem Aussehen, Dyspnoe, Hunter-Glossitis mit Zungenbrennen bis zur Atrophie einhergeht. Neurologisch manifestieren sich Ausfälle am peripheren und zentralen Nervensystem. Zeichen der Polyneuropathie können mit Läsionen der langen Rückenmarksbahnen und psychischen Störungen kombiniert sein. Es treten uncharakteristische Symptome auf wie Kribbeln in den Händen und Füßen, Gangunsicherheit und verminderte körperliche Belastbarkeit.

Hinweise auf einen Vitamin B12-Mangel sind Plasmakonzentrationen unter 200 pg/ml , Hypoacidität, ein pathologischer Schilling-Test, eine erhöhte Methylmalonsäure-Ausscheidung im Harn und eine Retikulozytose nach einem Therapieversuch mit Vitamin B12.

Anhaltspunkte für einen Folsäure-Mangel sind Serumkonzentration unter 4 ng/ml , eine erhöhte FIGLU-Ausscheidung im Harn und eine Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In physiologischen Dosierungen sind keine mutagenen Effekte zu erwarten. Langzeitstudien zum tumorerezeugenden Potenzial von Folsäure sowie Tierstudien zur Abklärung reproduktionstoxikologischer Eigenschaften liegen nicht vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vitamin B12-Hevert
Ammoniumsulfat, Natriumchlorid, Salzsäure 25% (m/m), Wasser für Injektionszwecke.

Folsäure-Hevert
Natriumchlorid, Natriumhydroxidlösung 25% (m/V), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund der Instabilität von Vitamin B12 kann durch Zumischung anderer Arzneistoffe als Folsäure ein Wirkverlust des Vitamins auftreten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Aufbewahrung

Vor Licht schützen!
Ampullen im Umkarton aufbewahren!

Bei Verwendung nur eines Teils des Ampulleninhalts ist der restliche Ampulleninhalt zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen zu
2 x 5 Ampullen

N 1

2 x 10 Ampullen

N 2

2 x 20 Ampullen

N 3

Packungen für den Sprechstundenbedarf:
2 x 50 / 2 x 100.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
In der Weiherweise 1
D-55569 Nussbaum
Telefon: (06751) 910-0
Telefax: (06751) 910-150
www.hevert.de

8. Zulassungsnummer

Zul.-Nr.: 6886222.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

05.10.2005

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig