

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitamin B₁₂-ratiopharm® N
100 µg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 100 µg Cyanocobalamin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, rote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

- hyperchrome, makrozytäre Megaloblastenanämie (Perniciosa, Biermer-Anämie, Addison-Anämie)
- funikuläre 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 AnwendungDosierung

Zu Beginn der Behandlung wird in den ersten Wochen nach Diagnosestellung täglich 1 Ampulle **Vitamin B₁₂-ratiopharm® N** (entsprechend 100 µg Cyanocobalamin) verabreicht.

Bei nachgewiesener Vitamin-B₁₂-Aufnahmestörung im Darm wird anschließend 1 Ampulle **Vitamin B₁₂-ratiopharm® N** (entsprechend 100 µg Cyanocobalamin) 1-mal im Monat verabreicht.

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.

Art der Anwendung

Vitamin B₁₂-ratiopharm® N wird in der Regel intramuskulär verabreicht. Es kann aber auch langsam intravenös oder subkutan gegeben werden.

Auch die Infusion von 1 Ampulle **Vitamin B₁₂-ratiopharm® N** verdünnt in 250 ml 0,9%iger Kochsalzlösung ist möglich. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 4 Stunden bei 25 °C und Raumlicht nachge-

wiesen. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht innerhalb dieses Zeitraums verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin B₁₂-ratiopharm® N enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle mit 1 ml Injektionslösung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher keine bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Vitamin B₁₂ wird in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen*Erkrankungen des Immunsystems*

Sehr selten (< 1/10.000):
anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten (< 1/10.000):
Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen

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 Nucleinsäuresynthese Einfluss, insbesondere bei der Hämatopoese und anderen Zellreifevorgängen im Körper.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

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

Zu therapeutischen Zwecken wird Vitamin B₁₂ in Form von Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin bzw. 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 das 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 2 Wege:

1. Vitamin B₁₂ wird im Dünndarm aktiv in der an den Intrinsic factor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des Vitamin B₁₂ zum Gewebe erfolgt durch Anlagerung an Transcobalamine, Substanzen aus der Reihe der Plasma-β-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 1–3 % ins Blut.

Untersuchungen an Gesunden ergaben, dass von oralen Dosen (> 5 µg) über den Intrinsic factor im Durchschnitt maximal 1,5 µg 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/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.

50–90 % 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 1 Monat verloren gehen, 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

Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung

Die Haltbarkeit nach Zumischung von 1 Ampulle *Vitamin B₁₂-ratiopharm® N* zu 250 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (siehe Abschnitt 4.2) beträgt 4 Stunden bei 25 °C

und Raumlicht. Die Mischung sollte immer frisch, d. h. erst kurz vor Anwendung, zubereitet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

[Großpackung* mit 60 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung]

* nur für den Klinikgebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

27364.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. Februar 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. September 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt