

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
 Vitamin B12-Depot-Injektapas® 1500 µg
 Wirkstoff: Hydroxocobalaminacetat 1500 µg pro ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
 1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 1500 µg Hydroxocobalaminacetat.
Hinweis: Hydroxocobalaminacetat gehört zur Gruppe der Stoffe, die zusammenfassend als "Vitamin B₁₂" bezeichnet werden.
 Sonstiger Bestandteil: Natriumchlorid.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
 Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
 Vitamin-B₁₂-Mangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann.
 Vitamin-B₁₂-Mangel kann sich in folgenden Krankheitsbildern äußern:

- Hyperchromer makrozytärer Megaloblastenanämie (Perniciosa, Biermer-Anämie, Addison-Anämie).
- funikulärer Spinalerkrankung.

Ein laboridiagnostisch 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 Anwendung
 Dosierung:
 Zu Beginn der Behandlung wird in den ersten Wochen nach Diagnosestellung 1 Ampulle Vitamin B12-Depot-Injektapas® 1500 µg zweimal pro Woche verabreicht (entsprechend 3000 µg Hydroxocobalaminacetat).
 Bei nachgewiesener Vitamin-B₁₂-Aufnahmestörung im Darm werden anschließend 100 µg Hydroxocobalaminacetat einmal im Monat verabreicht.

Art der Anwendung:
 Vitamin B12-Depot-Injektapas® 1500 µg wird in der Regel intramuskulär verabreicht. Es kann aber auch langsam intravenös oder subkutan gegeben werden.

Dauer der Anwendung:
 Bei guter Verträglichkeit ist die Dauer der Anwendung nicht begrenzt. Bei nach-

gewiesener Vitamin-B₁₂-Aufnahmestörung im Darm wird Vitamin B₁₂ in der Regel lebenslang substituiert.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
 Vitamin B12-Depot-Injektapas® 1500 µg, enthält Natrium, je 1 ml Injektionslösung 9 mg Natriumchlorid, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h. praktisch „natriumfrei“.

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.
 Untersuchungen zur Beeinflussung der Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
 Vitamin B12-Depot-Injektapas® 1500 µg hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen
 In Einzelfällen wurden Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

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: Blut und blutbildende Organe, Antianaemikum, Vitamin B₁₂ und Derivate
 ATC-Code: B03BA

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 Nukleinsäuresynthese Einfluss, insbesondere bei der Hämatopoese und anderen Zellreifungsvorgängen im Körper.

Vorkommen und Bedarfsdeckung
 Zu therapeutischen Zwecken wird Vitamin B₁₂ in Form von Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin und 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 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 von 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 (größer 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.

Die Blutplasma-Spiegel geben über die Höhe des Vitamin-B₁₂-Depots im Körper Auskunft. Wird einem gesunden Organismus jegliche Vitamin-B₁₂-Zufuhr entzogen, braucht er einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren, bis kritische Werte erreicht werden, die einen Vitaminmangelzustand anzeigen.

50 bis 90 % einer intramuskulären oder intravenösen 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 verlorengehen, 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, 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.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vitamin B12-Depot-Injektapas® 1500 µg muss unmittelbar nach Öffnen der Ampulle verwendet werden. Nicht verbrauchte Reste werden vernichtet.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit

10 Ampullen 1 ml (N2)

100 Ampullen 1 ml (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pascoe

pharmazeutische Präparate GmbH

Schiffenberger Weg 55

D-35394 Giessen

bzw. Großempfängerpostleitzahl

D-35383 Giessen

Telefon +49 (0)641/79 60-0

Telefax +49 (0)641/79 60-1 09

Internet: www.pascoe.de

E-Mail: info@pascoe.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6736741.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.01.2007

10. STAND DER INFORMATION

10 / 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.