

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Medyn forte Kapseln 0,5 mg/ 25 mg/ 2,5 mg,
Hartkapseln

Wirkstoffe: Cyanocobalamin / Pyridoxin-
hydrochlorid / Folsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

1 Hartkapsel enthält:

Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) 0,5 mg

Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆) 25 mg

Folsäure 2,5 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es soll täglich eine Hartkapsel eingenommen
werden.

Art der Anwendung

Über die Therapiedauer entscheidet der
behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

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

Megaloblasten-Anämie infolge eines isolier-
ten Vitamin B₁₂-Mangels (z. B. infolge Man-
gels an Intrinsic-Faktor), isolierter Folsäure-
Mangel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Bei langfristiger Einnahme von Tagesdosen
über 50 mg Pyridoxinhydrochlorid sowie
bei kurzfristiger Einnahme von Dosen im
Grammbereich wurden periphere sensori-
sche Neuropathien beobachtet. Beim Auf-
treten von Anzeichen einer peripheren
sensorischen Neuropathie (Paraesthesie)
ist die Dosierung zu überprüfen und das
Medikament ggfs. abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Therapeutische Dosen von Pyridoxinhydro-
chlorid können die Wirkung von L-Dopa
abschwächen. Es bestehen Wechselwir-
kungen mit INH, D-Penicillamin, Cycloserin
und Hydralazin.

Die enterale Resorption von Folsäure ist ver-
ringert bei gleichzeitiger Gabe von Primidon,
Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Carbam-
azepin, Valproat, Sulfasalazin, hormonalen
Antikonzeptiva sowie Folsäure-Antagonisten

wie Methotrexat, Trimethoprim, Pyrimetha-
min und Triamteren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die
Anwendung von Medyn forte Kapseln in der
Schwangerschaft vor. Die empfohlene täg-
liche Zufuhr in Schwangerschaft und Still-
zeit beträgt für Vitamin B₁₂ 4 µg, für Vitamin
B₆ 2,4–2,6 mg und für Folsäure 600 µg
und sollte durch eine ausgewogene Ernäh-
rung sichergestellt werden. Systematische
Untersuchungen zur Anwendung von Vita-
min B₁₂, B₆ und Folsäure in Dosierungen
oberhalb des angegebenen Tagesbedarfs
(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 sorgfäl-
tiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den
behandelnden Arzt entschieden werden.

Die Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure gehen in
die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs- tüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwir-
kungen werden folgende Kategorien zu-
grunde 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 abschätz-
bar)

Vitamin B₆

Im angegebenen Dosisbereich für die Pro-
phylaxe und Therapie eines Vitamin B₆-
Mangels sind keine Nebenwirkungen be-
kannt. Tagesdosen über 50 mg können eine
periphere sensorische Neuropathie hervor-
rufen (s. Warnhinweise).

Folsäure

Durch Folsäure kann es bei der Gabe hoher
Dosen gelegentlich (> 0,1%) zu gastrointes-
tinalen Störungen, Schlafstörungen, Erre-
gung und Depression kommen. Sehr selten
(< 0,01%) können nach der Einnahme von
Folsäure Allergien auftreten.

Vitamin B₁₂

Sehr selten (< 0,01%) wurde über Akne,
ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittel-
reaktionen sowie über anaphylaktische oder
anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-
den 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 aller-
gischen 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 EIGEN- SCHAFTEN

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 Stoff-
wechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie
sind durch Decarboxylierung an der Bil-
dung physiologisch aktiver Amine (z. B.
Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin,
Tyramin), durch Transaminierung an anabo-
len und katabolen Stoffwechselvorgängen
(z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase,
Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ-Amino-
buttersäure, α-Ketoglutarat-Transaminase)
sowie an verschiedenen Spaltungen und
Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vita-
min B₆ greift an 4 verschiedenen Stellen in
den Tryptophan-Stoffwechsel ein. Im Rah-
men der Synthese des roten Blutfarbstoffes
katalysiert Vitamin B₆ die α-Amino-β-Keto-
adipinsäurebildung. Ferner bestehen direk-
te biochemische Verknüpfungen mit ande-
ren Vitaminen der B-Gruppe.

Folsäure ist nicht als solche wirksam, son-
dern in der reduzierten Form als Tetrahy-
drofolsäure. Sie fungiert als Überträger von
C₁-Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine
zentrale Bedeutung für den Intermediär-
stoffwechsel aller lebenden Zellen.

Das als Pro-drug zugeführte Vitamin B₁₂-De-
rivat Cyanocobalamin muss erst in die beim
Menschen wirksamen Coenzyme Methylco-
balamin und 5-Desoxyadenosylcobalamin
umgewandelt werden. Methylcobalamin ist
zur Bildung von Methionin aus Homocys-
tein erforderlich.

Bei der Methylierung von Homocystein zu
Methionin entsteht freie Tetrahydrofolsäure
aus 5-Methyltetrahydrofolsäure, aus wel-
cher nach C₁-Transfer von Serin die aktivier-
ten C₁-Einheiten entstehen. Sie sind für die
Biosynthese von Purinbasen und Desoxyri-
bonucleinsäure, z. B. im Rahmen der Hämato-
poese, von Bedeutung. 5-Desoxyadenosyl-
cobalamin ist für die Umwandlung von
Methylmalonyl-Coenzym A in Succinyl-Co-
enzym 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 Methylgruppenspender 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 µmol/l) und sterben frühzeitig. Weniger hohe HC-Werte (20–100 µmol/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 µg/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 µg/Tag mit dem Urin und 500 µg/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 µg) über den Intrinsic-Faktor im Durchschnitt maximal 1,5 µg resorbiert werden. Bei Patienten mit perniziöser Anämie wurden nach oralen Dosen von 100 µg 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 µg, die Turnover-Rate bei 1,5 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, 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 tumor erzeugenden 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

Februar 2015

**11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/
APOTHEKENPFLICHT**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt