

1. Bezeichnung des Arzneimittels

vitamin B12-Loges® Injektionslösung
1000 µg Cyanocobalamin/2 ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle (2 ml) Injektionslösung enthält den Wirkstoff:

Cyanocobalamin 1000 µg

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

Die 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 labordiagnostisch gesicherter Vitamin B₁₂-Mangel kann auftreten bei:

- jahrelanger Mangel- und Fehlernährung (z. B. durch streng vegetarische Kost).
- Malabsorption durch
 - ungenügende Produktion von Intrinsic-Faktor,
 - Erkrankungen im Endabschnitt des Ileums, z. B. Sprue,
 - Fischbandwurmbefall oder
 - Blind-loop-Syndrom.
- angeborenen Vitamin B₁₂-Transportstörungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zu Beginn der Behandlung wird in den ersten Wochen nach Diagnosestellung 1 ml vitamin B12-Loges® Injektionslösung zweimal pro Woche verabreicht (1 ml entsprechen 500 µg Cyanocobalamin).

Bei nachgewiesener Vitamin B₁₂-Aufnahmestörung im Darm werden anschließend 100 µg Cyanocobalamin einmal im Monat verabreicht.

Art und Dauer der Anwendung
vitamin B12-Loges® Injektionslösung wird in der Regel intramuskulär verabreicht. Es kann aber auch langsam intravenös oder subkutan gegeben werden.

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.

4.3 Gegenanzeigen

In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen:

vitamin B12-Loges® Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei Unverträglichkeit eines Bestandteils.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In seltenen Fällen können bei frühkindlichem Vitamin B₁₂-Defizit unter der Therapie mit Cobalamin-Injektionen neurologische Symptome (z. B. Tremor, Myoklonien) auftreten, deren Pathogenese ungeklärt ist. Diese Symptome klingen gewöhnlich unter Fortsetzung der Behandlung innerhalb von wenigen Tagen ab.

vitamin B12-Loges® Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (2 ml).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher keine bekannt.

Chemische Unverträglichkeiten: Aufgrund der Instabilität von Vitamin B₁₂ kann durch das Zumischen anderer Arzneistoffe ein Wirkverlust des Vitamins auftreten.

4.6 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 Fetus.

Vitamin B₁₂ wird in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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

Sehr selten 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: Vitamine/Cyanocobalamine
ATC-Code: B 03 BA 01

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-Faktor, 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.

Mangelerscheinungen

Eine jahrelang dauernde verminderte oder fehlende Vitamin B₁₂-Resorption führt zu Mangelerscheinungen, 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 Mangelerscheinungen 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-Faktor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des Vitamin B₁₂

zum Gewebe erfolgt durch Anlagerung an Transcobalamine, Substanzen aus der Reihe der Plasma-Beta-Globuline.

2. 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 nicht mehr als 1 bis 3 % ins Blut.

Untersuchungen an Gesunden ergaben, dass von oralen Dosen (mehr als 5 µg) über den Intrinsic-Faktor 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 es einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren, bis kritische Werte erreicht werden, die einen Vitaminmangelzustand anzeigen.

50 bis 90 % einer intramuskulär oder intravenös 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, Salzsäure 10 % zur pH-Wert-Einstellung, 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

Im unversehrten Behältnis 2 Jahre

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

vitamin B12-Loges® Injektionslösung ist nach Anbruch der Ampulle, bei erkennbaren Schäden des Ampullenglases sowie bei Trübungen der Injektionslösung nicht mehr anwendbar.

Die Injektionslösung ist zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung
 50 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung
 200 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung
 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung als „Unverkäufliches Muster“

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Loges + Co. GmbH
 Postfach 12 62
 21412 Winsen (Luhe)

Hausadresse:
 Schützenstraße 5
 21423 Winsen (Luhe)
 Telefon: 04171/707 0
 Telefax: 04171/707 125
 E-Mail: info@loges.de

8. Zulassungsnummer

6331615.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

13.12.2005

10. Stand der Information

September 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt