

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****Vitamin C 500**

Wirkstoff: Ascorbinsäure 500 mg
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung Vitamin C 500 enthält:
Wirkstoff: Ascorbinsäure 500 mg

Sonstige Bestandteile: Natriumhydrogencarbonat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung zur intravenösen Anwendung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung.

Methämoglobinämie im Kindesalter.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung:

- Zur Prophylaxe eines Vitamin-C-Mangels bei längerer parenteraler Ernährung erhalten,
- Erwachsene intravenös 100 bis 500 mg Ascorbinsäure pro Tag (bis zu 1 Ampulle Vitamin C 500)
 - Kinder intravenös 5 bis 7 mg Ascorbinsäure/kg Körpergewicht pro Tag.

Methämoglobinämie im Kindesalter:

Es werden einmalig 500 bis 1000 mg Ascorbinsäure (entsprechend 1 bis 2 Ampullen Vitamin C 500) intravenös injiziert.

Bei Bedarf ist die Gabe mit gleicher Dosierung zu wiederholen.

Eine Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Art der Anwendung:

Die Gabe erfolgt langsam intravenös.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem klinischen Bild und den labor diagnostischen Parametern.

4.3 Gegenanzeigen

Vitamin C 500 sollte nicht angewendet werden bei Oxalat-Urolithiasis und Eisen-Speichererkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöse Injektion hoher Dosen von Vitamin C 500 kann durch Ausfällung von Calciumoxalatkristallen in der Niere zu akutem Nierenversagen aufgrund von Nierensteinen führen. Dies wurde schon bei Dosen von 1,5–2,5 g beobachtet. Bei Patienten mit rezidivierender Nierensteinbildung sollte daher die tägliche Vitamin C-Dosis 100 bis 200 mg nicht überschreiten. Patienten mit

hochgradiger bzw. terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepatienten) sollten nicht mehr als täglich 50 bis 100 mg erhalten.

Bei Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel wurden unter hohen Dosen von Vitamin C (4 g täglich) in Einzelfällen z.T. schwere Hämolyse beobachtet. Eine Überschreitung der angegebenen Dosisempfehlung ist daher zu vermeiden.

Eine Ampulle enthält bis zu 6 mmol (bis zu 137 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird davon abgeraten, die angegebenen Dosierungen in Schwangerschaft und Stillzeit zu überschreiten.

Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 10\%$)
- Häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)
- Gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
- Selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
- Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Sehr selten wurden respiratorische und cutane Überempfindlichkeitsreaktionen 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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Gefahr von Hämolyse und Nierensteinen siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine

ATC-Code: A11GA01

Ascorbinsäure ist ein essentieller Wirkstoff für den Menschen. Ascorbinsäure und die sich im Organismus hieraus bildende Dehydroascorbinsäure bilden ein Redoxsystem von großer physiologischer Bedeutung.

Vitamin C wirkt aufgrund seines Redoxpotentials als Cofaktor zahlreicher Enzymsysteme (Kollagenbildung, Catecholaminsynthese, Hydroxilierung von Steroiden, Tyrosin und körperfremden Substanzen, Biosynthese von Carnitin, Regeneration von Tetrahydrofolsäure sowie Alpha-Amidierung von Peptiden, z.B. ACTH und Gastrin).

Ferner beeinträchtigt ein Mangel an Vitamin C Reaktionen der Immunabwehr, insbesondere die Chemotaxis, die Komplementaktivierung und die Interferonproduktion. Die molekularbiologischen Funktionen von Vitamin C sind noch nicht vollständig geklärt.

Ascorbinsäure verbessert durch die Reduktion von Ferri-Ionen und durch Bildung von Eisenchelaten die Resorption von Eisensalzen. Sie blockiert die durch Sauerstoffradikale ausgelösten Kettenreaktionen in wässrigen Körperkompartimenten. Die antioxidativen Funktionen stehen in enger biochemischer Wechselwirkung mit denjenigen von Vitamin E, Vitamin A und Carotinoiden. Eine Verminderung potentiell kanzerogener Stoffe im Gastrointestinaltrakt durch Ascorbinsäure ist noch nicht ausreichend belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ascorbinsäure wird im proximalen Dünndarm konzentrationsabhängig resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit auf 60 bis 75 % nach 1 g, auf ca. 40 % nach 3 g bis hinunter auf ca. 16 % nach 12 g. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO_2 und organischen Säuren abgebaut.

Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 bis 50 mg/Tag bei Plasmakonzentrationen von 0,8 bis 1,0 mg/dl erreicht. Der tägliche Gesamt-Turnover beträgt etwa 1 mg/kg Körpergewicht. Bei extrem hohen oralen Dosen werden nach ca. 3 Stunden kurzfristig Plasmakonzentrationen bis zu 4,2 mg/dl erreicht.

Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure zu über 80 % unverändert im Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 2,9 Stunden. Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und anschließende Rückabsorption im proximalen Tubulus. Obere Grenzkonzentrationen bei gesunden Erwachsenen sind bei Männern $1,34 \pm 0,21$ mg und bei Frauen $1,46 \pm 0,22$ mg Ascorbinsäure/dl Plasma.

Der Gesamtkörpergehalt an Ascorbinsäure beträgt nach hoher Zufuhr von etwa 180 mg täglich mindestens 1,5 g. Ascorbinsäure reichert sich in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und weißen Blutkörperchen an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität:

Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“



b) Subchronische und chronische Toxizität:
In subchronischen und chronischen Untersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

In Langzeituntersuchungen an Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential beobachtet.

Prüfungen an Zellkulturen bzw. im Tierversuch ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung im therapeutischen Dosisbereich.

d) Reproduktionstoxizität:

Untersuchungen an zwei Tierspezies in täglichen Dosen von bis zu 500 mg/kg Körpergewicht ergaben keine fetotoxischen Effekte.

Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ascorbinsäure hat ein starkes Redoxpotential. Die chemische Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Arzneimitteln muss deswegen im Einzelfall überprüft werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen sofort nach Anbruch verwenden, im Kühlschrank bei +2 °C bis +8 °C lagern und vor Licht geschützt aufbewahren.

Hinweis: Vitamin C 500 Injektionslösung kann im Laufe der Lagerung eine gelbe Färbung annehmen. Die pharmazeutische Qualität wird dadurch nicht beeinflusst.

Das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 5 Ampullen **[N 1]** zu 5 ml

Musterpackung mit 5 Ampullen **[N 1]** zu 5 ml

Anstaltspackungen mit:

50 Ampullen (10 OP mit 5 Ampullen **[N 1]** zu je 5 ml Injektionslösung)

100 Ampullen (20 OP mit 5 Ampullen **[N 1]** zu je 5 ml Injektionslösung)

500 Ampullen (100 OP mit 5 Ampullen **[N 1]** zu je 5 ml Injektionslösung)

1000 Ampullen (200 OP mit 5 Ampullen **[N 1]** zu je 5 ml Injektionslösung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

WöRwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/ 6204-0
Fax: 07031/ 6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.de

8. Zulassungsnummer(n)

6425372.01.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

07.08.2003

10. Stand der Information

Mai 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Sonstige Hinweise:

Nach Gabe von Grammdosen kann die Ascorbinsäurekonzentration im Harn soweit ansteigen, dass die Messung verschiedener klinisch-chemischer Parameter (Glucose, Harnsäure, Creatinin, anorganisches Phosphat) gestört ist. Ebenso kann es nach Grammdosen zu falschnegativen Ergebnissen bei versuchtem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl kommen.

Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden.

Vorkommen und Bedarfsdeckung:

Vitamin C kommt in bedarfsgerechter Nährstoffdichte nur in Gemüse und Obst vor. Infolge seiner leichten Oxidierbarkeit und Löslichkeit entstehen beträchtliche Zubereitungsverluste beim Garen (Grüngemüse bis 60 %, Kartoffeln bis 25 %). In Obst ist Ascorbinsäure infolge des sauren pH-Bereichs weitgehend stabil. In Blattgemüse setzt unmittelbar nach der Ernte ein enzymatischer Abbau durch Peroxidasen ein (bei Raumtemperatur innerhalb 48 Stunden über 50 %), der durch Blanchieren verhindert wird, z. B. bei Konservierung. Der Vitamin-C-Gehalt der Kuhmilch schützt Säuglinge nicht vor einer Vitamin-C-Mangelkrankung.

Mangelerscheinungen:

Die klinisch manifeste Vitamin-C-Mangelkrankung (Skorbut bzw. Moeller-Barlow-Krankheit) entwickelt sich schleichend innerhalb mehrerer Monate aus dem Zustand des latenten Vitamin-C-Mangels.

Allgemeinerkrankungen wie Masern, Hepatitis epidemica, schwere Traumen, Malabsorptionssyndrome oder längerfristige Einnahme verschiedener Arzneimittel (u. a. Salicylate und Tetracycline) können dies erheblich beschleunigen.

Unspezifische Frühsymptome sind verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und

psychometrisch objektivierbare Funktionsstörungen, wie erhöhte Erschöpfbarkeit oder Reizbarkeit. Später kommt es zu erhöhter Kapillarfragilität mit Petechien, Mikrohämaturie, verminderter Infekteresistenz (vorwiegend durch verminderte Phagozytose), begleitet von Gingivitis (nach erfolgtem Zahndurchbruch), schließlich zu flächigen Schleimhaut- und Hautblutungen (Ekchymosen und Sugillationen), zuerst erkennbar an der Unterzungenschleimhaut und am marginalen Zahnfleischsaum. Häufig auftretendes Begleitsyndrom ist eine hypochrome, mikrozytäre, oft eisenrefraktäre Anämie.

Gleichzeitig ist die Wundheilung verzögert und die bindegewebige Narbenbildung behindert. Beim Säugling entstehen außerdem subperiostale Hämatoeme und Einblutungen in die Wachstumszonen der langen Röhrenknochen, die äußerst schmerzhaft sind (M. Moeller-Barlow). Beim Erwachsenen wie beim Säugling kann die Vitamin-C-Mangelkrankheit zum Tode führen. Bei sachgemäßer Behandlung mit Ascorbinsäure kann auch bei einer schweren Erkrankung mit vollständiger Genesung ohne Spätfolgen gerechnet werden.

Die Ätiologie der Veränderungen ist durch den Nachweis einer stark verminderten Ascorbinsäurekonzentration im Blutplasma (weniger als 0,1 mg/dl bzw. 6 µmol/l) und in den weißen Blutzellen (weniger als 5 mg/dl bzw. 280 µmol/l) zu objektivieren.

Die Bedarfsdeckung lässt sich unter anderem durch die Vitamin-C-Konzentration im Blutplasma charakterisieren. Die Grenzwerte einer noch gesicherten Bedarfsdeckung (0,5 mg/dl bei Männern, 0,55 mg/dl bei Frauen) werden bei Gesunden in der Bundesrepublik nur selten unterschritten. Dies gilt auch für Schwangere und Stillende. Bei mehrmonatiger Stilldauer tritt jedoch häufig ein Abfall der Ascorbinsäurekonzentration in Plasma und Milch auf. Dasselbe gilt für konservierte Frauenmilch. Der erhöhte Vitamin-C-Bedarf bei starken Rauchern wird bei Erwachsenen jüngeren und mittleren Alters meist gedeckt.

Risikogruppen sind Senioren über 65 Jahre (Männer häufiger als Frauen), Personen mit regelmäßig hohem Alkoholkonsum, Raucher, Schwangere und Stillende sowie Personen mit einseitiger Ernährung. Langfristige Einnahme von Arzneimitteln (vor allem Salicylate, Tetracycline und Corticosteroide) kann die Vitamin-C-Reserven vermindern.

Zu einem ausgeprägten Abfall des Vitamin-C-Gehalts in Blutplasma und Leukozyten kommt es bei akuten Infektionskrankheiten, bei schweren Leberparenchymerkrankungen, bei schweren Traumen und bei Hämodialyse. Erniedrigte Vitamin-C-Konzentrationen in Plasma und Leukozyten findet man auch bei chronischen Infektionskrankheiten, schweren Malabsorptionssyndromen und in den Endstadien von Tumorerkrankungen.