

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vitamin B Komplex forte Hevert

100 mg / 50 mg / 0,5 mg, Filmtabletten

Wirkstoffe:

Thiaminnitrat / Pyridoxinhydrochlorid / Cyanocobalamin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:

Thiaminnitrat	100 mg
Pyridoxinhydrochlorid	50 mg
Cyanocobalamin	500 µg

Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtabletten

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Therapie nachgewiesener Mangelzustände der Vitamine B1, B6 und B12.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Kurzzeitanwendung (bis zu vier Wochen) 1-2 Filmtabletten täglich unzerkaut während der Mahlzeiten einnehmen. Bei chronischen Verlaufsformen (länger als vier Wochen) 1 Filmtablette täglich einnehmen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Thiaminnitrat (Vitamin B1), Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6), Cyanocobalamin (Vitamin B12) oder einen der sonstigen Bestandteile von Vitamin B Komplex forte Hevert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin B6 kann schon in Dosen von 50 mg/Tag bei einer Anwendung von Monaten bis Jahren dauerhafte Schädigungen der Nerven hervorrufen.

Ein Mangelzustand an den Vitaminen B1, B6 und B12 ist durch die Bestimmung geeigneter Laborwerte nachzuweisen. Zur initialen Therapie einer perniziösen Anämie ist die orale Gabe von Vitamin B12 nur bedingt geeignet. Um eine sichere Behandlung zu gewährleisten, werden für die Initialtherapie parenterale Zubereitungen empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiamin wird durch 5-Fluoruracil inaktiviert, da 5-Fluoruracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.

Bei Langzeitbehandlung mit Furosemid kann ein Thiamindefizit durch vermehrte renale Ausscheidung entstehen.

Vitamin B6 (Pyridoxinhydrochlorid) kann zu einer Wirkungsabschwächung von L-Dopa führen. Durch Isoniazid, D-Penicillamin und Cycloserin kann die Wirksamkeit von Vitamin B6 (Pyridoxinhydrochlorid) herabgesetzt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B1 1,4-1,6 mg und für Vitamin B6 2,4-2,6 mg.

In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B1- und B6-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höher als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Vitamin B1, B6 und B12 gehen in die Muttermilch über. Hohe Dosen von Vitamin B6 können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der Inhaltsstoffe Vitamin B1 (Thiaminnitrat) und Vitamin B12 (Cyanocobalamin) können in Einzelfällen Schweißausbrüche, Tachykardie und Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria auftreten.

Bei langfristiger Einnahme von Tagesdosen über 50 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) sowie bei kurzfristiger Einnahme von Dosen im Grammbereich wurden periphere sensorische Neuropathien beobachtet. Photosensitivität wurde bei sehr hohen Tagesdosen beschrieben. Bei höheren Einnahmehöhen wurden gastrointestinale Störungen beschrieben.

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

Nicht zutreffend.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitaminpräparat

ATC-Code: A11DB03

Thiaminnitrat (Vitamin B1)

Vitamin B1 ist ein essenzieller Wirkstoff. Thiamin wird im Organismus zu biologisch wirksamem Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert. Thiamin besitzt eine hohe Konstitutionsspezifität, d. h. bereits geringe Veränderungen am Molekül führen zu Wirkungsminderung, Unwirksamkeit und in bestimmten Fällen sogar zu Substanzen mit Antivitamincharakter (B1-Antagonisten). TPP ist das Coenzym der Decarboxylasen und Aldehydtransferasen. Als Carboxylase erfüllt TPP wichtige Funktionen im Kohlenhydratstoffwechsel. TPP ist das Coenzym der Pyruvat-Decarboxylase, der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Transketolase. Im Pentose-Phosphat-Zyklus ist TPP an der Übertragung von Aldehydgruppen beteiligt. Aufgrund der engen Verknüpfung des Stoffwechsels bestehen Wechselwirkungen mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes. Experimentell bestehen Hinweise für eine analgetische Wirkung.

Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6)

Vitamin B6, ein essenzieller Wirkstoff, ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nichtoxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z. B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ -Aminobuttersäure-, α -Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B6 greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B6 die α -Amino- β -ketoacidpinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe. Eine analgetische Wirkung wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

Cyanocobalamin (Vitamin B12)

Vitamin B12 ist ein essenzieller Wirkstoff, der als Bestandteil der prosthetischen Gruppen der Methylmalonyl-CoA-Isomerase für die Umwandlung der Propionsäure in Bernsteinsäure notwendig ist. Weiter 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. Zu therapeutischen Zwecken wird Vitamin B12 in Form von Cyanocobalamin und/oder Hydroxocobalaminacetat angewendet. Diese beiden Formen stellen „Pro-drugs“ 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 B12-haltige Produkte sind Leber, Niere, Herz, Fisch, Austern, Milch, Eigelb und Muskelfleisch bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thiaminnitrat (Vitamin B1)

Für oral zugeführtes Vitamin B1 wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, und zwar eine aktive Resorption bis zu Konzentrationen von 2 µmol und eine passive Diffusion bei Konzentrationen über 2 µmol. Nach Untersuchungen mit markiertem Thiamin ist die Resorption in der Duodenal-Schleife am größten, geringer im oberen und mittleren Dünndarm. Im Magen bzw. in distalen Dünndarmabschnitten erfolgt fast keine Resorption. Das durch die Dickdarmflora gebildete Thiamin wird nicht resorbiert. Die Resorption von Thiamin erfolgt nach Phosphorylierung in den Epithelzellen, für die Darmwandpassage wird ein Carrier-Mechanismus angenommen. Oral verabreichtes Thiamin wird rasch und gut resorbiert und mit einer Halbwertszeit von 1,0 h für die β-Phase ausgeschieden. Die Hauptausscheidungsprodukte sind Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher nicht identifizierter Metabolite. Je höher die Thiamin-Zufuhr, desto mehr unverändertes Thiamin wird innerhalb von 4-6 h renal eliminiert.

Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6)

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%.

Cyanocobalamin (Vitamin B12)

Die Resorption von B12 erfolgt überwiegend im Dünndarm, jedoch nur, wenn das

Vitamin zuvor mit dem im Magen gebildeten Intrinsic-Faktor eine Verbindung eingegangen ist. Nur die Vitamin-B12-Menge wird im Körper retiniert, die zur täglichen Bedarfsdeckung notwendig und bereits mit etwa 1 µg befriedigt ist.

Die B12-Resorption erfolgt über zwei Wege: B12 wird im Dünndarm aktiv in der an den Intrinsic-Faktor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des Vitamins B12 zum Gewebe erfolgt durch Anlagerung an Transcobalamine, Substanzen, die in der Reihe der Plasma-Beta-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 nicht mehr als etwa 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 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 3-5 Jahren, bis kritische Werte erreicht werden, die einen Vitaminmangelzustand 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 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 einem Monat verlorengehen, sodass zwischen Hydroxocobalamin und Cyanocobalamin keine wesentlichen Unterschiede

im Resorptions- und Retentionsverhalten bestehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B1 Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.

Chronische / Subchronische Toxizität

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B1 und B6 nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potenzial von Vitamin B1 und B6 liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Vitamin B1 wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen in Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B1-Konzentrationen. Hohe Dosen von Vitamin B1 wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

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 Potenzial.

Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B6 zu Spermatogeneschäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, mikrokristalline Cellulose, Citronensäure, Hypromellose 5, Macrogol 4000, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.], Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid, Trinatriumcitrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen zu

60 Filmtabletten

100 Filmtabletten N 3

200 (2x100) Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG

In der Weiherwiese 1

55569 Nussbaum

Deutschland

Telefon: (06751) 910-0

Telefax: (06751) 910-150

www.hevert.de

8. Zulassungsnummer

Zul.-Nr. 6288053.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14.12.2005

10. Stand der Information

September 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig