

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vibe® 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1 mg Cyanocobalamin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Rosafarbene linsenförmige Filmtablette ohne Prägung oder Aufdruck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen: Erhaltungstherapie der perniziösen Anämie nach Normalisierung der Blutspiegel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich Senioren: 1 Filmtablette täglich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörungen kann Vibe® 1 mg Filmtabletten in der normalen Dosierung angewendet werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion zu erwägen, und die Serum-Vitamin B₁₂-Werte müssen hier engmaschig kontrolliert werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine pharmakokinetischen Daten und keine klinischen Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel ist nicht geeignet für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen, vorzugsweise am Morgen auf nüchternen Magen.

Monitoring:

Wegen der Schwere der Erkrankung und möglicher Folgeerscheinungen bei unzureichendem Ansprechen oder Nichteinhaltung des Behandlungsplanes sollte der Behandlungserfolg engmaschig kontrolliert werden. Es wird empfohlen, 7 Tage nach Beginn der oralen Therapie die Symptomatik, die Retikulozytenzahl, das Blutbild (einschließlich der Messung von Hämoglobin -Hb u. Hämokrit -HK) sowie des Volumens der roten Blutkörperchen (MCV) zu kontrollieren. Danach sollten Symptomatik und Blutbild sowie MCV in 4-wöchigen Abständen im ersten Vierteljahr der Behandlung, anschließend bei guter Compliance in halb- bis einjährigen Abständen kontrolliert werden. Bei vermuteter Incompliance muss ggf. häufiger kontrolliert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leber'sche Optikusneuropathie
- Tabak- oder Alkohol-Amblyopie
- Retrobulbäre Neuritis mit perniziöser Anämie
- Tropische ataktische Neuropathie
- Zyanidvergiftung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Initial wird die Therapie der perniziösen Anämie parenteral durchgeführt, bis sich die Blutspiegel normalisiert haben und die klinischen Symptome abgeklungen sind.

Vitamin B₁₂ kann bei Patienten mit (dialysepflichtiger) terminaler Niereninsuffizienz kumulieren. Bei diesen Patienten muss der Vitamin B₁₂-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert und die Therapie entsprechend angepasst werden.

Bei allen Patienten mit einem Vitamin B₁₂-Mangel sollte auf möglicherweise gleichzeitig bestehende Mangelzustände bezüglich anderer Mikronährstoffe (z. B. Vitamine, Eisen) geachtet werden.

Patienten mit gleichzeitig bestehendem Folsäuremangel müssen parallel mit Folsäure behandelt werden.

Da keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorliegen, ist das Arzneimittel für Anwendung in dieser Altersgruppe nicht geeignet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption von Vibe® kann durch die folgenden Arzneimittel reduziert werden:

Colchicin, orale Kontrazeptiva, Aminoglykoside (z. B. Neomycin), Aminosalicylsäure, Antiepileptika (Phenytoin), Biguanide (z. B. Metformin), Chloramphenicol, Colestyramin, Kaliumsalz (Kaliumchlorid), Methyl dopa, Lachgas (Distickstoffoxid), Antipsychotika, Glukokortikoide, Antiepileptika (z. B. Carbamazepin und Natriumvalproat), H₂-Rezeptorenblocker und Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol und Cimetidin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die empfohlene tägliche Vitamin B₁₂-Zufuhr in der Schwangerschaft beträgt 4,5 µg/d und in der Stillzeit 5 µg/d.

Schwangerschaft

Studiendaten an Schwangeren, die mit hohen/höheren Dosen Vitamin B₁₂ behandelt wurden liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (s. Abschnitt 5.3).

Studiendaten an Frauen, die während der Schwangerschaft einen Vitamin B₁₂-Mangel aufwiesen, zeigten einen Zusammenhang mit erhöhten Raten bei Neuralrohrdefekten, Gaumenspalten, Frühgeburten, Aborten und Präeklampsie.

Tierexperimentelle Studien an Ratten mit Vitamin B₁₂ Mangel zeigten eine Reproduktionstoxizität (s. Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann eine Anwendung von Vibe® während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Vibe® wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es sind keine nachteiligen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten. Vibe® kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Vitamin B₁₂ ist notwendig zur Aufrechterhaltung der männlichen Fertilität. Tierexperimentelle Daten an männlichen Ratten zeigten bei Vitamin B₁₂-Mangel in unterschiedlichen Entwicklungsstadien einen negativen Einfluss auf die Fertilität (s. Abschnitt 5.3). Bei normalen endogenen Vitamin B₁₂-Plasmakonzentrationen sind keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

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

Nicht bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Für die Bewertung von Nebenwirkungen werden die folgenden Häufigkeitsangaben verwendet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Urtikaria, Hautausschlag oder als Juckreiz über große Teile des Körpers äußern können.

Nicht bekannt: akneartiger Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Fieber

Anaphylaktische Reaktion

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Vitamin B₁₂ hat eine große therapeutische Breite. Bisher sind keine Fälle einer Intoxikation und keine Überdosierungserscheinungen bekannt. Eine versehentliche Überdosierung sollte je nach den Erfordernissen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, Vitamin B₁₂, ATC-Code: B03BA01. Vitamin B₁₂ ist als Bestandteil der prosthetischen Gruppen der Methylmalonyl-CoA-Isomerase für die Umwandlung von 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 Nucleinsäuresynthese Einfluss, insbesondere bei der Hämatopoese und anderen Zellreifungsvorgängen im Körper.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Zu therapeutischen Zwecken wird Vibe® in Form von Cyanocobalamin und/oder Hydroxocobalamin bzw. Hydroxocobalaminacetat angewendet. Diese beiden Formen stellen „Prodrugs“ dar, die im Organismus in die wirksamen Formen Methyl- und 5-Adenosyl-Cobalamin 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. Es sind zwei Resorptionsmechanismen bekannt, ein aktiver, bei dem Vitamin B₁₂ mit dem im Magen gebildeten Intrinsic Factor, einem Glykoprotein, eine Verbindung eingeht und so die Resorption bewirkt, und ein passiver Resorptionsweg, der bei Fehlen von Intrinsic Factor die Resorption hoher oral zugeführter Dosen sicherstellt. Im Körper wird nur die Vitamin B₁₂-Menge retiniert, die zur täglichen Bedarfsdeckung notwendig ist; diese beträgt etwa 1 Mikrogramm.

Mangelercheinungen

Eine langdauernde verminderte oder fehlende Vitamin B₁₂-Resorption führt zu Mangelercheinungen, wenn der Plasmaspiegel unter 200 pg/ml abfällt. 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 mit psychischen Störungen kombiniert sein. Patienten mit Mangelercheinungen weisen meist uncharakteristische Symptome auf, z. B. Müdigkeit und Blässe, Kribbeln in Händen und Füßen, Gangunsicherheit und verminderte körperliche Belastbarkeit. Durch Vitamin B₁₂-Mangel ausgelöste Symptome können nur durch Vitamin B₁₂-Zufuhr behoben werden. Heute kann es als gesichert gelten, dass mittels hoher oraler Dosen (≥ 1000 µg/Tag) eine erfolgreiche Remissi-

ons- und Erhaltungstherapie bei Vitamin B₁₂-Mangelsymptomen durchgeführt werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Die Vitamin-B₁₂-Resorption erfolgt über zwei Wege:

- 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-Betoglobuline.
- Unabhängig vom Intrinsic Factor kann das Vitamin auch durch passive Diffusion über den Magen-Darm-Trakt oder die Schleimhäute in den Blutstrom gelangen. Von oral angebotenen Mengen gelangen ca. 1–3% ins Blut, wobei die Aufnahmemenge proportional zum Angebot steigt. Damit ist bei Verabreichung hoher oraler Dosen (≥ 1000 µg/Tag) auch bei Patienten mit fehlendem IF eine ausreichende Resorption vorhanden.

Oberhalb einer physiologischen Zufuhrmenge von 10 Mikrogramm gewinnt die IF-unabhängige, passive Vitamin-B₁₂-Resorption zunehmend an Bedeutung (Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Die resorbierte Gesamtmenge nimmt mit steigender Dosis zu.

Verteilung: Das im Körper enthaltene Vitamin B₁₂ ist in Depots gespeichert, von denen die Leber das wichtigste ist. Es wird an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation: Cyanocobalamin wird zu Adenosylcobalamin und Methylcobalamin metabolisiert; diese Metaboliten sind biologisch aktiv. Der durch den täglichen Bedarf verbrauchte Vitamin-B₁₂-Anteil ist sehr gering und liegt bei etwa 1 Mikrogramm, die Turnover-Rate liegt bei 2,5 Mikrogramm. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 1 Jahr; pro Tag werden 2,55 Mikrogramm Vitamin B₁₂ oder 0,051% der Gesamtbestände des Körpers umgesetzt. Wird einem gesunden Organismus jegliche Vitamin-B₁₂-Zufuhr entzogen, so würden erst nach einem Zeitraum von 3 bis 5 Jahren kritische Werte erreicht, die einen Vitaminmangelzustand anzeigen.

Elimination Vitamin B₁₂ wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und bis auf 1 Mikrogramm wieder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers durch hoch dosierte, insbesondere parenterale Gabe überschritten, so wird der nicht retinierte Anteil im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine sonstigen präklinischen Studien mit dem Arzneimittel durchgeführt. Aus der vorliegenden Literatur ergeben sich keine Erkenntnisse über mutagene, kanzerogene oder reproduktionstoxische Eigenschaften von Vitamin B₁₂.
 Reproduktionstoxikologie
 Tierexperimentelle Daten zeigten bei Vitamin B₁₂-Zufuhr keine Reproduktionstoxizität. Bei weiblichen Ratten, die während der Trächtigkeit einen Vitamin B₁₂-Mangel aufwiesen, wurden erhöhte Raten an Hydrocephalus und Gaumenspalten festgestellt. Prä- und postnatale Entwicklungsstudien mit Vitamin B₁₂ liegen nicht vor. Männliche Ratten mit defizitären Vitamin B₁₂-Plasmaspiegeln zeigten geringere Hodengewichte, Spermienzahlen und Spermienbeweglichkeit. Die Anzahl entarteter Spermien war erhöht, Nebenhoden und Prostata waren verkleinert. Apoptose der Samenleiter sowie Aplasien der Spermatozoen konnten in neugeborenen männlichen Ratten beobachtet werden deren Mütter während der Trächtigkeit unter defizitären Vitamin B₁₂-Plasmaspiegeln gehalten wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph. Eur.)
- Vorverkleisterte Stärke
- Mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
- Hypromellose
- Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich]
- Macrogol 400
- Titandioxid (E 171)
- Erythrosin-Aluminiumsalz (E 127)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bei oraler Anwendung bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Für die Flaschen mit 100 und 1000 Filmtabletten: Haltbarkeit nach Anbruch 100 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-PVC/PVDC-Blister und HDPE-Flaschen
 Originalpackung: Blister mit (2 × 10), (3 × 10) (5 × 10) (6 × 10) (9 × 10) (10 × 10) Tabletten
 Originalpackung: Flasche mit 100 und 1000 Tabletten.

Tabelle 1: Resorbierte Vitamin-B₁₂-Mengen aus unterschiedlichen Dosierungen

Dosis (µg)	Resorbierte Vitamin-B ₁₂ -Menge (µg)		
	gesamt	aktiv	passiv
10	1,38	1,3	0,08
100	2,365	1,477	0,887
1000	10,484	1,498	8,99
10.000	91,486	1,499	89,986

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Neogen N. V.
Square Marie Curie 50
1070 Anderlecht
Belgien

Mitvertrieb
axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen Straße 1
22767 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 2200034.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

27. Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt