

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cernevit®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Injektionsflasche mit 750 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Lyophilisat) enthält:

Wirkstoffe

Retinolpalmitat entsprechend Retinol, Vitamin A	1,925 mg 1,050 mg 3500 I.E.
Cholecalciferol entsprechend Vitamin D ₃	0,0055 mg 220 I.E.
α-Tocopherol entsprechend Vitamin E	10,20 mg 11,20 I.E.
Ascorbinsäure	125 mg
Coccarboxylase 4 H ₂ O (Thiaminpyrophosphat) entsprechend Thiamin, Vitamin B ₁	5,80 mg 3,51 mg
Riboflavin-5'-phosphat, Mononatriumsalz 2 H ₂ O entsprechend Riboflavin, Vitamin B ₂	5,67 mg 4,14 mg
Pyridoxinhydrochlorid entsprechend Pyridoxin, Vitamin B ₆	5,50 mg 4,53 mg
Cyanocobalamin	0,006 mg
Folsäure	0,414 mg
Dexpanthenol entsprechend Pantothensäure, Vitamin B ₅	16,15 mg 17,25 mg
Biotin	0,069 mg
Nicotinamid	46 mg

pH-Wert: 5,9

Steril.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Lyophilisat)
Aussehen: Gelb-oranger getrockneter Kuchen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dem täglichen Bedarf von Erwachsenen und Kindern über 11 Jahren entsprechende Vitaminszufuhr, sofern die orale Gabe kontraindiziert oder nicht möglich ist und eine Vitaminsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Erwachsene und Kinder über 11 Jahre: 1 Injektionsflasche pro Tag.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Cernevit ist ausschließlich zur Verwendung als Zusatz zu Infusionslösungen bestimmt.

Der Inhalt der Injektionsflasche wird durch Injektion und behutsames Schütteln von 5 ml einer geeigneten Trägerlösung aufgelöst (Wasser für Injektionszwecke).

Langsame Infusion (mindestens über 1 bis 2 Stunden) z. B. in isotonischer Natriumchlorid- oder Glucoselösung.

Cernevit kann bestimmten Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung, die Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren und Elektrolyte enthalten, zur Deckung des Nährstoffbedarfs und zur Vorbeugung von Mangelerscheinungen und Komplikationen zugesetzt werden. Zuvor sind jedoch die Kompatibilität und die Stabilität mit der entsprechenden Lösung sicherzustellen.

Auflösung und Zusatz zur Infusionslösung müssen unmittelbar vor Verabreichung erfolgen.

Es muss die gesamte Vitaminszufuhr aus allen Quellen berücksichtigt werden, z. B. aus Nahrungsmitteln, aus anderen Vitaminpräparaten oder aus Arzneimitteln, die Vitamine als sonstige Bestandteile enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Um angemessene Konzentrationen aufrechtzuerhalten, müssen der klinische Zustand und die Vitaminspiegel des Patienten überwacht werden.

Es ist zu bedenken, dass einige Vitamine, insbesondere die Vitamine A, B₂ und B₆, empfindlich auf ultraviolettes Licht (direktes oder indirektes Sonnenlicht) reagieren. Außerdem kann die Konzentration der Vitamine A, B₁, C und E mit zunehmendem Sauerstoffgehalt in der Lösung sinken. Diese Faktoren sind zu beachten, wenn keine angemessenen Vitaminspiegel erzielt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, besonders Verdacht auf Thiamin-Überempfindlichkeit. Patienten, bei denen Zeichen einer Thiaminintoleranz aufgetreten sind, sollen kein Cernevit bekommen.

Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der in Cernevit enthaltenen anderen Vitamine, Sojaproteine/Sojaprodukte (Phospholipide sind ein sonstiger Bestandteil und werden aus Sojabohnen gewonnen), Erdnussproteine/Erdnussprodukte, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypervitaminose eines der in Cernevit enthaltenen Vitamine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Warnhinweise**Überempfindlichkeitsreaktionen

- In Zusammenhang mit Cernevit, anderen Multivitaminpräparaten und einzelnen Vitaminen (u. a. mit den Vitaminen B₁, B₂, B₁₂ und Folsäure) wurden schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. In Zusammenhang mit Cernevit und anderen parenteralen Vitaminpräparaten wurden Reaktionen mit letalem Ausgang gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).
- Kreuzallergische Reaktionen zwischen Soja- und Erdnussproteinen wurden beobachtet.
- In einigen Fällen könnte die Manifestation einer Überempfindlichkeitsreaktion wäh-

rend der intravenösen Multivitaminabgabe mit der Infusionsrate in Zusammenhang stehen. Bei intravenöser Infusion Cernevit langsam infundieren.

- Bei Zeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion die Infusion bzw. Injektion sofort abbrechen.

Vitaintoxizität

- Zur Vermeidung von Überdosierungen und Toxizitäten sind der klinische Zustand und die Vitaminblutspiegel des Patienten zu überwachen, insbesondere in Hinblick auf die Vitamine A, D und E. Dies gilt vor allem für Patienten, die zusätzlich Vitamine aus anderen Quellen erhalten oder Substanzen anwenden, die das Risiko für das Auftreten einer Vitamintoxizität erhöhen.
- Besonders wichtig ist die Überwachung bei einer Langzeitsubstitution.

Hypervitaminose, Vitamin A

- Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypervitaminose des Vitamin A und einer Vitamin A-Toxizität (z. B. Haut- und Knochenveränderungen, Diplopie, Zirrhose) besteht z. B. bei:
 - Patienten mit einer Protein-Mangelernährung
 - Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (selbst ohne Vitamin A-Substitution)
 - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
 - Patienten von geringer Körpergröße (z. B. Kindern)
 - Patienten unter Langzeittherapie
- Bei Patienten, deren hepatische Vitamin A-Speicherkapazität erschöpft ist, kann eine akute Lebererkrankung zur Manifestation einer Vitamin A-Toxizität führen.

Refeeding-Syndrom bei parenteral ernährten Patienten

Bei schwer mangelernährten Patienten kann das Einleiten der Ernährung ein Refeeding-Syndrom auslösen. Dieses ist gekennzeichnet durch eine Verschiebung von Kalium, Phosphor und Magnesium in den Intrazellularraum, während der Patient anabolisch wird. Darüber hinaus können ein Thiaminmangel und eine Flüssigkeitsretention auftreten. Durch eine sorgfältige Überwachung und eine langsame Steigerung der Nährstoffzufuhr bei gleichzeitiger Vermeidung einer Überernährung kann solchen Komplikationen vorgebeugt werden. Im Falle eines Nährstoffmangels kann eine entsprechende Substitution angebracht sein.

Präzipitate bei parenteral ernährten Patienten

Bei parenteral ernährten Patienten wurden Präzipitate in den Lungengefäßen festgestellt. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Eine übermäßige Zugabe von Calcium und Phosphat erhöht das Risiko für die Bildung von Calciumphosphat-Präzipitaten. Präzipitate wurden auch bei Lösungen festgestellt, die frei von Phosphatsalzen waren. Des Weiteren wurden distal vom integrierten Filter Präzipitate gefunden und Verdachtsfälle einer Präzipitatbildung im Blutkreislauf gemeldet.

Neben der Lösung sollten auch das Infusionsset und der Katheter in regelmäßigen

Abständen auf Präzipitate kontrolliert werden.

Bei Anzeichen einer pulmonalen Atemnot die Infusion abbrechen und eine medizinische Untersuchung veranlassen.

Vorsichtsmaßnahmen

Hepatische Wirkungen

- Unter der Anwendung von Cernevit empfiehlt sich eine Überwachung der Leberwerte. Bei Patienten mit hepatischem Ikterus oder Hinweisen auf eine Cholestase wird eine besonders engmaschige Überwachung empfohlen.

Unter der Anwendung von Cernevit wurde in einigen Fällen ein Anstieg der Leberwerte beschrieben; u. a. kam es bei Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung zu einem isolierten Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) (siehe Abschnitt 4.8).

Des Weiteren wurde unter Cernevit ein Anstieg bei der Konzentration der Gallensäuren (insgesamt und einzeln, einschließlich der Glykocholsäure) beschrieben.

- Es ist bekannt, dass es bei einer parenteralen Ernährung (auch bei zusätzlicher Vitaminsubstitution) in einigen Fällen zu Leber- und Gallenerkrankungen kommen kann. Dazu gehören Cholestasen, die Fettleber, Fibrosen und Zirrhosen mit möglicherweise daraus resultierender Leberinsuffizienz sowie Fälle von Cholezystitis und Cholelithiasis. Diesen Krankheiten liegt vermutlich eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde, die von Patient zu Patient unterschiedlich sein kann. Bei auffälligen Laborwerten oder anderen Anzeichen einer Leber- und Gallenerkrankung ist frühzeitig eine Untersuchung durch einen in der Hepatopathologie bewanderten Arzt zu veranlassen, um potenziell ursächliche oder kontribuierende Faktoren zu identifizieren und therapeutische und prophylaktische Maßnahmen einzuleiten.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion benötigen unter Umständen eine individuell angepasste Vitaminsubstitution. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Prävention einer Vitamin A-Toxizität, da das Vorliegen einer Lebererkrankung mit einer erhöhten Anfälligkeit für Vitamin A-Toxizitäten assoziiert ist, insbesondere bei gleichzeitigem chronisch exzessivem Alkoholkonsum (siehe die obigen Abschnitte „Hypervitaminose, Vitamin A“ und „Hepatische Wirkungen“).

Aufgrund des Gehaltes an Glykocholsäure, ist bei wiederholter Verabreichung oder Langzeit-Verabreichung von Cernevit an Patienten mit leberbedingter Gelbsucht oder deutlichen biochemischen Anzeichen einer Cholestase eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktionen erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen unter Umständen eine individuell angepasste Vitaminsubstitution, je nach Grad der Nierenfunktionsstörung und eventuellen Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunk-

tion ist insbesondere auf einen angemessenen Vitamin D-Status sowie auf die Vermeidung einer Vitamin A-Toxizität zu achten. Vitamin A-Toxizitäten können bei diesen Patienten unter einer niedrig dosierten Vitamin A-Substitution und sogar ohne Substitution auftreten.

Bei Langzeit-Hämodialyse-Patienten, die dreimal wöchentlich eine intravenöse Multivitaminlösung mit 4 mg Pyridoxin (Vitamin B₆) erhielten, wurden Pyridoxin-Hypervitaminosen und -Toxizitäten (periphere Neuropathie, unwillkürliche Bewegungen) beschrieben.

Allgemeines Monitoring

Bei Patienten, die ihre Vitamine längere Zeit ausschließlich über parenterale Multivitaminlösungen beziehen, ist eine Überwachung des klinischen Zustands und der Vitaminspiegel erforderlich. Sicherzustellen ist hierbei vor allem eine angemessene Substitution von z. B.:

- Vitamin A bei Patienten mit Dekubitus, Wunden, Verbrennungen, Kurzdarmsyndrom oder Mukoviszidose
- Vitamin B₁ bei Dialysepatienten
- Vitamin B₂ bei Krebspatienten
- Vitamin B₆ bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- individuell benötigten Vitaminen, bei denen der Bedarf möglicherweise aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen erhöht ist (siehe Abschnitt 4.5)

Ein Mangel an einem oder mehreren Vitaminen ist durch eine spezifische Substitution zu beheben.

Bei einer Anwendung von Cernevit über einen Zeitraum von 3 Wochen hinaus sind Blutbildkontrollen sowie laborchemische Kontrollen der Leberenzyme durchzuführen.

Cernevit enthält kein Vitamin K. Falls erforderlich, muss dieses getrennt verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel

Wenn bei dem Patienten das Risiko für das Auftreten eines Vitamin-B₁₂- Mangels besteht und/oder eine mehrwöchige Substitution mit Cernevit geplant ist, wird empfohlen, vor Beginn der Substitution mit Cernevit den Vitamin B₁₂-Status zu bestimmen.

Bei Vorliegen einer Vitamin B₁₂-Mangel-assoziierten Megaloblasten-Anämie kann es in manchen Fällen schon nach einigen Anwendungstagen durch die über Cernevit zugeführten Mengen an Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) und Folsäure zu einem Anstieg der Erythrozytenzahl, der Retikulozytenzahl und des Hämoglobinwerts kommen. Dies könnte einen bestehenden Vitamin B₁₂-Mangel verschleiern. Die in Cernevit enthaltene Dosis Cyanocobalamin ist nicht hoch genug, um einen Vitamin B₁₂-Mangel effektiv zu behandeln.

Bei einem bestehenden Vitamin B₁₂-Mangel ist die alleinige Substitution von Folsäure – ohne begleitende Vitamin B₁₂-Zufuhr – nicht ausreichend, um dem Auftreten oder der Progression von Vitamin B₁₂-Mangel-assoziierten neurologischen Symptomen vorzubeugen. Es gibt Vermutungen, dass es sogar zu einer Beschleunigung der neurologischen Funktionsbeeinträchtigung kommen könnte. Bei der Interpretation des Vitamin B₁₂-Spiegels ist zu bedenken, dass die Werte nach

einer vorangegangenen Vitamin B₁₂-Zufuhr im Normalbereich liegen können, obwohl im Gewebe ein Mangel besteht.

Beeinflussung von Laborbefunden

Je nachdem, welche Reagenzien verwendet werden, kann das Vorliegen von Ascorbinsäure in Blut oder Urin bei einigen Systemen für die Bestimmung der Urin- bzw. Blutglukose (Teststreifen, Blutzuckermessgerät usw.) zu falsch hohen oder falsch niedrigen Glukosewerten führen. Um die potenzielle Beeinflussung durch Vitamine zu klären, sind die technischen Informationen zum betreffenden Labortest zu konsultieren.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Cernevit ist angezeigt bei pädiatrischen Patienten über 11 Jahre

Anwendung bei älteren Patienten

Grundsätzlich ist bei älteren Patienten eine Anpassung des Dosierungsschemas in Betracht zu ziehen (Dosisreduktion und/oder Verlängerung der Anwendungsintervalle), da bei dieser Population häufiger eine verminderte Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen vorliegen.

Natriumgehalt

Cernevit enthält 24 mg (1 mmol) Natrium je Injektionsflasche. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, zu berücksichtigen.

Nicht direkt mit Elektrolyt- und Spurenelementkonzentraten auflösen!

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Wechselwirkungen zwischen spezifischen in Cernevit enthaltenen Vitaminen und anderen Substanzen sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Mögliche Wechselwirkungen:

- Agenzien, die einen Pseudotumor cerebri verursachen können (einschließlich bestimmter Tetracycline): erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pseudotumor cerebri bei begleitender Gabe von Vitamin A
- Alkohol (chronisch exzessiver Konsum): erhöht das Risiko für das Auftreten einer Vitamin A-Hepatotoxizität
- Antiepileptika (Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Primidon): substituierte Folsäure kann den Antiepileptika-Serumspiegel senken und das Krampfanfallrisiko erhöhen
- Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure): Vitamin E kann die Hemmung der Thrombozytenfunktion verstärken
- Acetylsalicylsäure (Hochdosis-Therapie): kann den Folsäure-Spiegel durch Steigerung der urinären Ausscheidung senken
- Bestimmte Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Valproat): können einen Folsäure-, Pyridoxin- und Vitamin D-Mangel verursachen
- Bestimmte antiretrovirale Präparate: Efavirenz und Zidovudin beispielsweise sind mit verminderten Vitamin D-Spiegeln assoziiert. Proteasehemmer sind mit einer

verminderten Bildung des aktiven Vitamin D-Metaboliten assoziiert.

- Chloramphenicol: kann das hämatologische Ansprechen auf die Vitamin B₁₂-Therapie hemmen
- Deferoxamin: erhöhtes Risiko für das Auftreten einer eiseninduzierten Herzinsuffizienz aufgrund einer Steigerung der Mobilisierung von Eisen durch supraphysiologische Vitamin C-Substitution. Konkrete Vorsichtsmaßnahmen enthält die Fachinformation zu Deferoxamin.
- Ethionamid: kann einen Pyridoxin-Mangel verursachen
- Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur): erhöhte Zytotoxizität bei gleichzeitiger Gabe von Folsäure
- Folsäure-Antagonisten, z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Pyrimethamin, Triamteren, Trimethoprim und hohe Dosen von in Tee enthaltenen Catechinen: blockieren die Umwandlung von Folsäure in seine aktiven Metaboliten und mindern die Wirksamkeit der Substitution
- Folsäure-Antimetaboliten (Methotrexat, Raltitrexed): substituierte Folsäure kann die Wirkungen der Antimetaboliten mindern
- Pyridoxin-Antagonisten, einschließlich Cycloserin, Hydralazin, Isoniazid, Penicillamin, Phenelzin: können einen Pyridoxin-Mangel verursachen
- Retinoide, einschließlich Bexaroten: erhöhen das Toxizitätsrisiko bei begleitender Gabe von Vitamin A (siehe Abschnitt 4.4: Hypervitaminose A)
- Theophyllin: kann einen Pyridoxin-Mangel verursachen
- Tipranavir Lösung zum Einnehmen: enthält 116 IE/ml Vitamin E und übersteigt damit die empfohlene Tagesdosis
- Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin): Steigerung der antikoagulativen Wirkung durch Vitamin E
- Levodopa: Pyridoxin beschleunigt den Metabolismus von Levodopa und verringert seine Wirksamkeit; dieser Effekt wird durch Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Carbidopa und Benserazid) neutralisiert.

Wirkstoffe, die an saures Alpha-1-Glykoprotein binden:

In einer In-vitro-Studie mit humanem Serum stieg bei einer Glykocholsäure-Konzentration, die etwa um das 4-fache höher war als die Glykocholsäure-Serumkonzentration, die nach einer Cernevit-Bolusinjektion bei Erwachsenen erreicht wird, die freie Fraktion von ausgewählten Wirkstoffen, die bekanntlich an saures Alpha-1-Glykoprotein binden, um 50–80%.

Es ist nicht bekannt, ob dieser Effekt klinisch relevant ist, wenn die in einer Cernevit-Standarddosis enthaltene Menge Glykocholsäure (als Komponente der gemischten Mizellen) über einen längeren Zeitraum als langsame intravenöse Injektion, intramuskuläre Injektion oder Infusion angewendet wird. Patienten, die neben Cernevit auch Arzneimittel anwenden, die an saures Alpha-1-Glykoprotein binden, sind sorgfältig auf Anstiege zu überwachen, die infolge der gleichzeitigen Anwendung dieser Präparate auftreten. Dies gilt für Arzneimittel wie Propranolol, Prazosin und diverse andere.

Wechselwirkungen bei zusätzlicher Vitamin-substitution:

Bei einigen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten, wenn bestimmte Vitamine in Mengen zugeführt werden, die deutlich über den in Cernevit enthaltenen Dosen liegen. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Vitamine aus mehreren Quellen zugeführt werden. Gegebenenfalls sind eine Überwachung auf solche Wechselwirkungen und geeignete Maßnahmen erforderlich. Mögliche Wechselwirkungen:

- Amiodaron: die begleitende Gabe von Vitamin B₆ kann eine durch Amiodaron induzierte Lichtempfindlichkeit verstärken
- Substanzen mit antikoagulativer Wirkung (z. B. Abciximab, Clopidogrel, Heparin, Warfarin): gesteigertes Blutungsrisiko aufgrund der mit hohen Vitamin A-Dosen assoziierten zusätzlichen Blutungsneigung
- Carbamazepin: hohe Nicotinamid-Dosen sind mit einer Hemmung der Metabolisierung assoziiert
- Arzneimittel der Chemotherapie, die über die Bildung einer reaktiven Sauerstoffspezies wirken: potenzielle Hemmung der chemotherapeutischen Aktivität durch die antioxidativen Effekte von hochdosiertem Vitamin E
- Insulin, Antidiabetika: hohe Nicotinamid-Dosen sind mit einer Verringerung der Insulinsensitivität assoziiert
- Eisen: eine hochdosierte Vitamin E-Substitution kann bei anämischen Patienten das hämatologische Ansprechen auf die Eisentherapie mindern
- Orale Kontrazeptiva (hormonelle Kombinationspräparate): hohe Vitamin C-Dosen sind mit Durchbruchblutungen und einem Versagen der kontrazeptiven Wirkung assoziiert
- Phenobarbital: hohe Pyridoxin-Dosen sind mit einer gesteigerten Metabolisierung/niedrigeren Serumspiegeln und einer Wirkungsminderung assoziiert
- Phenytoin, Fosphenytoin: hohe Pyridoxin-Dosen sind mit verminderten Serumspiegeln assoziiert
- Primidon: hohe Nicotinamid-Dosen sind mit einer reduzierten Metabolisierung von Phenobarbital und erhöhten Primidon-Spiegeln assoziiert

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangere und stillende Frauen haben unter Umständen einen höheren Vitaminbedarf.

Vor der Anwendung von Cernevit müssen Ärzte bei jeder Patientin sorgfältig die möglichen Risiken und den möglichen Nutzen abwägen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten Daten mit der Anwendung von Cernevit bei Schwangeren vor. Es liegen auch keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3)

Vitamin A: In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene maximale Tagesdosis 2,4 mg Retinol-Äquivalente bzw. 8.000 I.E. und die maximale Einzeldosis 0,9 mg Retinol-Äquivalente bzw. 3.000 I.E. Bei der Einnahme hoher Dosen Vitamin A während der

Schwangerschaft besteht die Gefahr kindlicher Missbildungen.

Vitamin D: Überdosierungen von Vitamin D in der Schwangerschaft müssen verhindert werden, da eine langhaltende Hypercalcämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supralvalvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Vitamin B₁₂: Die empfohlene tägliche Vitamin B₁₂-Zufuhr in der Schwangerschaft beträgt 4 µg. Nach den bisherigen Erfahrungen haben höhere Dosen keine nachteiligen Auswirkungen auf den Feten.

Folsäure: Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäure-Supplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern. Da die Sicherheit einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, ist eine Dosierung von mehr als 5 mg Folsäure pro Tag in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Stillzeit

Inhaltsstoffe/Metaboliten von Cernevit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen sind keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten. Cernevit kann während der Stillzeit verabreicht werden.

Die empfohlene tägliche Vitamin B₁₂-Zufuhr in der Stillzeit beträgt 4 µg. Nach den bisherigen Erfahrungen haben höhere Dosen keine nachteiligen Auswirkungen auf den Säugling. Für Dosierungen bis 5 mg Folsäure pro Tag sind keine Risiken bekannt. In höheren Dosierungen als 5 mg pro Tag darf Folsäure in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Cernevit auf die Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern oder Frauen vor.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cernevit auftraten sind mit ihren relativen Häufigkeiten aufgelistet. Diese Tabelle enthält Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen und Meldungen nach der Markteinführung. Cernevit wurde in 3 klinischen Studien an 267 erwachsenen Patienten, die ein Vitamin-supplementierung benötigten, untersucht.

Die Häufigkeit wird folgendermaßen angegeben: 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); oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA	Häufigkeit ^a
Erkrankungen des Immunsystems:	systemische Überempfindlichkeitsreaktionen mit Manifestationen wie Atemnot, Beschwerden im Brustbereich, Engegefühle im Hals, Urtikaria, Ausschlag, Erythem, epigastrischen Beschwerden, Herzstillstand mit letalem Ausgang	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg des Vitamin A-Spiegels ^{a,b} Anstieg des Spiegels an retinolbindendem Protein ^b	Nicht bekannt ^c Nicht bekannt ^c
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (metallischer Geschmack)	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Tachypnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit Diarroee	Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen-Spiegel Isolierter Anstieg des Alaninaminotransferase-Spiegels ^d Anstieg des Glutamatdehydrogenase-Spiegels Anstieg des Spiegels an alkalischer Phosphatase im Blut Anstieg der Gallensäurenkonzentration ^e Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase	Nicht bekannt ^c Nicht bekannt ^c Nicht bekannt ^c Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektions-/Infusionsstelle Pyrexie generalisierte Schmerzen Reaktionen an der Infusionsstelle (Brennen, Ausschlag)	Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt

- ^a Es wurden keine Symptome einer Hypervitaminose des Vitamin A beschrieben
- ^b An Anwendungstag 45 wurde bei 8 von 20 Patienten, die im Rahmen der parenteralen Ernährung Cernevit erhielten, ein erhöhter Vitamin A-Plasmaspiegel beschrieben. Zwischen den Anwendungstagen 45 und 90 blieben die erhöhten Vitamin-A-Spiegel stabil (beschriebener Höchstwert: 3,6 µmol/l an Tag 90; Normalwert: 1–2,6 µmol/l). Darüber hinaus wurde ein durchschnittlicher Anstieg des Spiegels an retinolbindendem Protein (RBP) beschrieben. Der beschriebene RBP-Höchstwert betrug 60 mg/l an Tag 90 (Normalwerte: 30–50 mg/l).
- ^c Entweder konnte die Häufigkeit nicht ermittelt werden oder die Gesamtzahl der Patienten in den einzelnen Studien war zu klein für eine fundierte Abschätzung der Häufigkeit
- ^d Bei Vorliegen einer entzündlichen Darmerkrankung wurde ein isolierter Anstieg des Alaninaminotransferase-Spiegels beschrieben. Cernevit wurde als intravenöse Injektion ohne parenterale Ernährung verabreicht.
- ^e Unter der Anwendung von Cernevit kam es schon früh im Laufe der parenteralen Ernährung zu einem Anstieg bei der Konzentration der Gallensäuren (insgesamt und einzeln), einschließlich der Glykocholsäure.

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

Im angegebenen Dosisbereich ist mit einer Überdosierung nicht zu rechnen.

Eine akute oder chronische Überdosierung von Vitaminen (insbesondere der Vitamine A, B₆, D und E) kann zu einer symptomatischen Hypervitaminose führen.

Das Überdosierungsrisiko ist besonders hoch, wenn Vitamine aus mehreren Quellen zugeführt werden und die Gesamtsubstitution eines Vitamins nicht dem individuellen Bedarf des Patienten entspricht oder wenn der Patient besonders anfällig ist für Hypervitaminosen (siehe Abschnitt 4.4).

a) Symptome der Intoxikation

Symptome bei Vitamin A-Hypervitaminose: Akuter Anstieg des Liquordruckes mit Kopfschmerz, Erbrechen, Schwindel, Bewusstlosigkeit. Bei Säuglingen Vorwölbung der Fontanellen.

Symptome bei chronischer Überdosierung: Hirndrucksymptome, Hautabschilferung und -trockenheit, Haarausfall, Knochen- und

Gelenkschmerzen, röntgenologischer Nachweis von Umbauzonen.

Symptome bei Vitamin D-Hypervitaminose: Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃) steigern die Calcium- und Phosphatabsorption aus dem Darmlumen und mobilisieren Calcium aus dem Knochen. Hierbei ist Vitamin D mehr antirachitisch aktiv, dessen Reduktionsprodukt DHT (Dihydrotachysterol) ist wirksamer bei der Calcium-Mobilisation aus den Knochen. Alle diese Stoffe besitzen nur eine relativ geringe therapeutische Breite. Die toxische Grenzwerte liegt beim Erwachsenen für Vitamin D bei > 0,5 mg/d, für DHT bei > 0,25 mg/d. Einmalige akute Dosen wirken jedoch in der Regel nicht toxisch.

Bei Überdosierung kommt es neben einem Anstieg von Phosphor im Serum und Harn zum Hypercalcämiesyndrom, später auch hierdurch zur Calciumablagerung in den Geweben und vor allem in der Niere (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose) und den Gefäßen (Hypertonie). Das klinische Bild des Hypercalcämiesyndroms ist uncharakteristisch: Schwäche, Müdigkeit, Abgespanntheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Bei verminderter Konzentrationsfähigkeit der Niere ferner Polyurie, Polydipsie, Nykturie und Proteinurie. Vor allem beim Vorherrschen eines Psychosyndroms mit Verwirrtheit wird das Vergiftungsbild leicht verkannt (z.B. Diabetes mellitus, Malignom, Psychose). Diagnostisch charakteristisch ist der Anstieg des Calciums, des Phosphors und des NPN im Plasma bzw. Serum, u.U. auch eine röntgenologisch feststellbare Osteoporose und Gewebs- bzw. Nierenverkalkungen. Wiederholte Serumcalciumkontrollen! Knochenhistologie!

b) Therapie von Intoxikationen

Sofortiges Absetzen des Präparates.

1. Vitamin A-Überdosierung: Druckentlastung und fortlaufende Kontrolle von Herz-, Leber- und Nierenfunktion, Blutbild und Augenhintergrund.
2. Hypercalcämie: Bei ausreichender Nierenfunktion wirken Infusionen mit isotonischer NaCl-Lösung (3–6 l in 24 Stunden) mit Zusatz von Furosemid unter fortlaufender Calcium- und EKG-Kontrolle recht zuverlässig calciumsenkend. Bei Oligo-Anurie ist dagegen eine Hämodialysetherapie indiziert. Glukokortikoide und Calcitonin können versucht werden CAVE: Todesfälle oft auch nach Normalisierung des Serumcalcium-Spiegels!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Multivitaminpräparat
ATC-Code: B05XC
Die enthaltenen Wirkstoffe sind physiologische Substanzen und entfalten in den angegebenen Dosierungen keine pharmakologische Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die enthaltenen Wirkstoffe sind physiologische Substanzen und entfalten in den angegebenen Dosierungen keine pharmakologische Wirkung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In physiologischen Konzentrationen sind toxische Wirkungen am Menschen nicht zu erwarten.

In einer Studie zur chronischen Toxizität am Hund über 30 Tage wurde eine ca. 3-fache therapeutische Dosis symptomlos vertragen. Nach einer ca. 10-fachen therapeutischen Dosis traten erste toxische Zeichen (Lipomatosis des Knochenmarks, leichter Anstieg der SGPT) und nach einer ca. 40-fachen therapeutischen Dosis zusätzlich erhöhte Cholesteroll- und Phospholipidspiegel sowie ein leichter Anstieg der alkalischen Phosphatase auf.

Die lokale Verträglichkeit nach intravenöser Gabe am Kaninchen kann als gut eingeschätzt werden. Nach intradermaler und intramuskulärer Injektion traten hingegen Gewebsschädigungen am Tier auf.

Untersuchungen zum mutagenen bzw. kancerogenen Potential von Cernevit liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien mit Cernevit liegen nicht vor. Das Trägersystem – die sog. Misch-Mizellen (Glykocholsäure + Lecithin) – wurde jedoch untersucht. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Bei Kaninchen führte eine ca. 10-fache therapeutische Dosis zu Aborten. Die Anwendung einer etwa 10- bis 20-fachen therapeutischen Dosis in der Peri-/Postnatalperiode hatte bei Ratten eine erhöhte Sterblichkeit der Nachkommen zur Folge.

Im Tierexperiment wirken sowohl Vitamin A-Mangel als auch Vitamin A-Überdosierung teratogen. In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Überdosierung von Colecalciferol während der Trächtigkeit bei Ratten, Mäusen und Kaninchen Fehlbildungen ausgelöst (Skelettdefekte, Mikrozephalie, Herzmissbildungen). Tierstudien zur Abklärung reproduktionstoxikologischer Eigenschaften von Folsäure liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Glycin
Glykocholsäure
Phospholipide aus Sojabohnen
Natriumhydroxid bzw. Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

Kompatibilität mit Infusionslösungen:
Als kompatibel werden Infusionslösungen bezeichnet, wenn bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden keine Trübung,

keine Ausflockung, kein Niederschlag entsteht.

Über die Verwendung von Mischinfusionen entscheidet der verantwortliche Arzt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt in unversehrten Behältnissen 2 Jahre.

Das Verfalldatum ist auf der Packung aufgedruckt.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht schützen.

Nicht über 25°C lagern.

Injektionsflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Auflösung darf eine in der Injektionsflasche eventuell verbleibende Restmenge nicht aufgehoben werden, sondern muss sofort verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Lyophilisat)

10 oder 4 Injektionsflaschen mit je 750 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Lyophilisat).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Deutschland

Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info_de@baxter.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

26629.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31.08.1992

Datum der Verlängerung der Zulassung:
25.05.2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt