Cernevit-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Eine Durchstechflasche mit 750 mg Trockensubstanz enthält:

Retinolpalmitat (Vitamin A)	3500 I.E.
Cholecalciferol (Vitamin D_3)	220 I.E.
a-Tocopherol	10,20 mg
	entspr.Vit. E 11,20 I.E.
Ascorbinsäure (Vitamin C)	125 mg
Cocarboxylase $4H_2O$	5,80 mg
	entspr. Vit. B_1 (Thiamin) 3,51 mg
Riboflavin-5'-phosphat Mononatriumsalz $2H_2O$	5,67 mg
	entspr. Vit. B_2 (Riboflavin) 4,14 mg
Pyridoxinhydrochlorid	5,50 mg
	entspr. Vit. B_6 (Pyridoxin) 4,53 mg
Cyanocobalamin (Vitamin B_{12})	0,006 mg
Folsäure	0,414 mg
Dexpanthenol	16,15 mg
	entspr. Vit. B_5 (Pantothensäure) 17,25 mg
Biotin	0,069 mg
Nicotinamid (Niacin)	46 mg

I.E. = Internationale Einheiten
Vit = Vitamin
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Zur Vitaminsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung, wenn die orale Gabe kontraindiziert oder nicht möglich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Erwachsene und Kinder über 11 Jahre: 1 Durchstechflasche pro Tag in Form einer Infusion.
Hinweise:
- Da die Lösung Vitamin A (Retinol) enthält, muss die Dosierung im Falle einer Kombination mit einem anderen, ebenfalls Vitamin A-haltigen Präparat entsprechend angepasst werden.
- Cernevit enthält kein Vitamin K. Falls erforderlich muss dieses getrennt verabreicht werden.
- Im Falle einer Nierenfunktionsstörung ist der Spiegel der fettlöslichen Vitamine zu verfolgen.

Art der Anwendung:
Cernevit ist ausschließlich zur Verwendung als Zusatz zu Infusionslösungen bestimmt (siehe Hinweise zur Handhabung).
Cernevit kann bestimmten Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung, die Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren und Elektrolyte enthalten, zugesetzt werden. Zuvor ist die Kompatibilität mit der entsprechenden Lösung und die Stabilität der Lösung sicherzustellen.
Dauer der Anwendung:
Bei einer Anwendung von Cernevit über einen Zeitraum von 3 Wochen hinaus sind Blutbildkontrollen sowie laborchemische Kontrollen der Leberenzyme durchzuführen. Die Gesamtanwendungsdauer (auch nach intermittierender Gabe) ist auf 4 Wochen zu begrenzen, da keine ausreichenden Langzeituntersuchungen vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe. Verdacht auf Thiamin-Überempfindlichkeit. Hypervitaminose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Auflösung und Zusatz zur Infusionslösung müssen unmittelbar vor Verabreichung erfolgen.
Aufgrund des Gehalts an Glycocholsäure 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Thiamin (Vitamin B_1) wird durch Sulfit-haltige Infusionslösungen vollständig abgebaut. Andere Vitamine, insbesondere Cyanocobalamin, können in Anwesenheit von Vitamin B_1 -Abbauprodukten inaktiviert werden.
Bei Anwendung von Arzneimitteln, deren Freisetzung durch Folsäure beeinflusst wird (z.B. Phenytoin), ist die Dosierung zu überprüfen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Mangels entsprechender Studien wird empfohlen, bei schwangeren und stillenden Frauen auf die Verabreichung des Präparates zu verzichten.
Bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter wegen der Gefahr von kindlichen Missbildungen sowie während der Stillperiode darf eine Tagesdosis von 5.000 I.E.
Vitamin A prinzipiell nicht überschritten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit ist nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen
Da das Präparat Vitamin B_1 enthält, sind bei Patienten mit allergischer Disposition anaphylaktische Reaktionen möglich (siehe Gegenanzeigen).
Es können z.B. Exantheme, Atemnot und Schockzustände auftreten.

4.9 Überdosierung
a) Symptome der Intoxikation
Eine Vitamin A- und D-Hypervitaminose.
Symptome: 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: Vitamin D-Hypervitaminose
Ergocalciferol (Vitamin D_2) und Colecalciferol (Vitamin D_3) steigern die Calcium- und Phosphatresorption 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 Grenzschwelle 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 Hypercalciämiesyndrom, später auch hierdurch zur Calciumablagerung in den Geweben und vor allem in der Niere (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose) und den Gefäßen (Hypertonie). Das klinische Bild des Hypercalciämiesyndroms ist uncharakteristisch: Schwäche, Müdigkeit, Abgespanntheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Bei verminderter Konzentrationsfähigkeit der Niere ferner Polyurie, Polydipsie, Nocturie 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 Reststickstoffs im Plasma bzw. Serum, u.U. auch eine röntgenologisch feststellbare Osteoporose und Gewebs- bzw. Nierenverkalkungen. Wiederholte Serumcalciumkontrollen und gegebenenfalls Knochenhistologie werden empfohlen.
b) Therapie von Intoxikationen
Sofortiges Absetzen des Präparates.
1. Druckentlastung und fortlaufende Kontrolle von Herz-, Leber- und Nierenfunktion, Blutbild und Augenhintergrund.
2. Bei ausreichender Nierenfunktion wirken Infusionen mit isotonischer NaCl-Lösung (3 – 6 l in 24 Stunden) mit Zusatz von Furosemid sowie u.U. auch 15 mg/kg KG/h Natriumedetat 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 Serum-Calcium-Spiegels!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Additiva zu i.v. Lösungen/Vitamine.
ATC-Code: B05XC
Die enthaltenen Wirkstoffe sind physiologische Substanzen. Die wasserlöslichen Vitamine B_1, B_2, B_5, B_6, C, Folsäure, Biotin und Nicotinamid sowie die fettlöslichen Vitamine A, D_3 und E sind organische Substanzen, die für die normale Stoffwechselfunktion und Entwicklung des Körpers in geringsten Mengen essentiell sind und daher ständig mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Im Allgemeinen fungieren sie als Co-Enzyme oder als Teile davon, oder als prosthetische Gruppe in Enzymen. Durch die Zufuhr von Vitaminen und anderen essentiellen Nährstoffen kann im Laufe einer kompletten parenteralen Ernährung die Entstehung eines Vitaminmangels verhindert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Untersuchungen mit Cernevit liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität: Für Cernevit-Lösung wurde an Mäusen eine LD_{50} von 21 ml/kg nach intravenöser Gabe ermittelt.
b) Chronische Toxizität: In einer Studie zur chronischen Toxizität am Hund über 30 Tage wurde eine ca. 3fache therapeutische Dosis symptomlos vertragen. Nach einer ca. 10fachen therapeutischen Dosis traten erste toxische Zeichen (Lipomatosis des Knochenmarks, leichter Anstieg der SGPT) und nach einer ca. 40fachen therapeutischen Dosis zusätzlich erhöhte Cholesterol- und Phospolipidspiegel sowie ein leichter Anstieg der alkalischen Phosphatase auf.
c) Lokale Verträglichkeit: Die lokale Verträglichkeit nach intravenöser Gabe kann als gut eingeschätzt werden. Nach intradermaler und intramuskulärer Injektion am Tier wurden hingegen Schmerzreaktionen und Enzymanstieg (Hinweis für Gewebsschädigung) beobachtet. Nach intramuskulärer Applikation am Menschen wurde nur in seltenen Fällen über Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet. Die intraarterielle Verträglichkeit wurde nicht geprüft.
d) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential: Untersuchungen zum mutagenen bzw. kanzerogenen Potential von Cernevit liegen nicht vor.
e) Reproduktionstoxizität: Embryotoxizitätsstudien mit Cernevit liegen nicht vor. Das Trägersystem – die sogenannten Misch-Mizellen (Glycocholsäure + Lecithin) – wurde jedoch untersucht. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Bei Kaninchen führte eine ca. 10fache therapeutische Dosis zu Aborten. Die Anwendung einer etwa 10- bis 20fachen therapeutischen Dosis in der Peri-Postnatalperiode hatte bei Ratten eine erhöhte Sterblichkeit der Nachkommen zur Folge. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Glycin, Glycocholsäure, Phospholipide aus Sojabohnen, Natriumhydroxid bzw. Salzsäure zur pH-Einstellung bis pH = 5,9.

6.2 Inkompatibilitäten
Kompatibilität mit Infusionslösungen:
Als kompatibel werden Infusionslösungen bezeichnet, wenn bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden keine Trübung, keine Ausflockung, kein Niederschlag entsteht.
Folgende Lösungen wurden geprüft (Auswahl): Isotonische Natriumchloridlösung, Glucoselösung 5%, Ringer Lösung.
Über die Verwendung von Mischinfusionen entscheidet der verantwortliche Arzt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Die Haltbarkeit beträgt in unversehrten Behältnissen 24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25 °C lagern! In der Originalverpackung 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
Packungsgrößen:
10 Durchstechflaschen ohne Bio-Set.
10 Durchstechflaschen Bio-Set.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Cernevit (Durchstechflasche ohne BIO-SET)
1. Mit einer Spritze 5 ml Wasser für Injektionszwecke, 5% Glucoselösung oder 0,9% Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche injizieren.
2. Vorsichtig mischen bis sich das Pulver aufgelöst hat.
3. Die Farbe der Lösung ist gelb-orange.

Cernevit BIO-SET
Cernevit BIO-SET erlaubt eine direkte Auflösung des Pulvers in Behältern mit einem Zuspritzanschluss (sowohl Einzel- als auch Mehrkammerbeutel).
Einzelbeutel:
1. Die Kappe des BIO-SETs durch Drehen und anschließendem Ziehen entfernen, um den Sicherheitsring zu brechen.
2. BIO-SET direkt mit dem Zuspritzanschluss des Beutels verbinden.
3. BIO-SET aktivieren, indem auf den transparenten beweglichen Teil des BIO-SETs gedrückt wird. Dadurch wird der Gummistopfen der Durchstechflasche durchstoßen.
4. Das System (Cernevit BIO-SET und Infusionsbeutel) mit dem Beutel nach oben senkrecht halten, und den Beutel mehrmals vorsichtig drücken, sodass die Lösung in die Durchstechflasche (ca. 5 ml) rinnt. Die Durchstechflasche leicht bewegen, um Cernevit aufzulösen.
5. Das System umdrehen und senkrecht halten. Den Infusionsbeutel mehrmals vorsichtig drücken, wodurch die Restluft in die Durchstechflasche gepresst wird und die Lösung in den Infusionsbeutel zurückrinnt.
6. Schritte 4 und 5 solange wiederholen, bis die Durchstechflasche leer ist.
7. Die Cernevit BIO-SET Durchstechflasche entfernen und sachgerecht entsorgen.

Mehrkammerbeutel:
Cernevit muss vor Aktivierung des Mehrkammerbeutels (vor dem Öffnen der nicht-permanenten Trennähte und vor dem Mischen der Kammerinhalte) aufgelöst werden.
1. Den Mehrkammerbeutel auf eine waagrechte Fläche legen.
2. Die Kappe des BIO-SETs durch Drehen und anschließendem Ziehen entfernen, um den Sicherheitsring zu brechen.
3. BIO-SET direkt mit dem Zuspritzanschluss des Mehrkammerbeutels verbinden.
4. BIO-SET aktivieren, indem auf den transparenten beweglichen Teil des BIO-SETs gedrückt wird. Dadurch wird der Gummistopfen der Durchstechflasche durchstoßen.
5. Die Durchstechflasche senkrecht halten. Die Beutelkammer mehrmals vorsichtig drücken, sodass die Lösung in die Durchstechflasche (ca. 5 ml) rinnt. Die Durchstechflasche leicht bewegen, um Cernevit aufzulösen.
6. Das System umdrehen und senkrecht halten. Die Beutelkammer mehrmals vorsichtig drücken, wodurch die Restluft in die Durchstechflasche gepresst wird und die Lösung in den Infusionsbeutel zurückrinnt.
7. Schritte 5 und 6 so lange wiederholen, bis die Durchstechflasche leer ist.
8. Die Cernevit BIO-SET Durchstechflasche entfernen und sachgerecht entsorgen.
9. Anschließend den Mehrkammerbeutel aktivieren.

Warnhinweis: Während der Auflösung des Pulvers darf die BIO-SET Durchstechflasche nicht vom Zuspritzanschluss getrennt werden!
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung: Baxter Healthcare, Wien.
8. Zulassungsnummer: 1–22764
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 28. Oktober 1998 / 27. März 2014.
10. Stand der Information: April 2014.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.