

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NATROVIT Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält:

Retinol (Vitamin A, entsprechend 3.500 I.E.) als Retinolpalmitat	1,050 mg
Colecalciferol (Vitamin D ₃ , entsprechend 220 I.E.) all- <i>rac</i> -alpha-Tocopherol	5,500 µg 10,20 mg
Ascorbinsäure (Vitamin C)	125 mg
Thiamin (Vitamin B ₁) als Thiaminphosphorsäureester Tetrahydrat	3,51 mg
Riboflavin (Vitamin B ₂) als Natrium(riboflavin-5'-hydrogenphosphat) 2 H ₂ O	4,14 mg
Pyridoxin (Vitamin B ₆) als Pyridoxinhydrochlorid	4,53 mg
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	6 µg
Folsäure	414 µg
D-Pantothensäure als Dexpanthenol	17,25 mg
Biotin (Vitamin B ₇) als D-Biotin	69 µg
Nicotinamid (Vitamin B ₃)	46 mg

pH-Wert: 5,0 – 6,0

Osmolalität: nahezu 1000 mOsm/Kg (rekonstituierte Lösung)

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Natriumhydroxid, Phospholipide aus Sojabohnen.

Natriumgehalt: 25 mg (ca. 1,09 mmol) / Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Kristallines oder amorphes, lyophilisiertes, oranges bis rotes steriles Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dem täglichen Bedarf von Erwachsenen und Kindern über 11 Jahren entsprechende Vitaminzufuhr, 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 Durchstechflasche pro Tag.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

NATROVIT ist ausschließlich zur Verwendung als Zusatz zu Infusionslösungen bestimmt.

Der Inhalt der Injektionsflasche wird durch Injektion von 5 ml einer geeigneten Trägerlösung (Wasser für Injektionszwecke, NaCl 0,9 %-Lösung oder Glukose 5 %-Lösung) und behutsames Schütteln aufgelöst.

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

NATROVIT 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 Vitaminzufuhr 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, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, bei denen Zeichen einer Thiaminintoleranz aufgetreten sind, sollen kein NATROVIT bekommen.

Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der in NATROVIT enthaltenen anderen Vitamine, Sojaproteine/Sojabohnenprodukte (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 NATROVIT enthaltenen Vitamine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Überempfindlichkeitsreaktionen

- In Zusammenhang mit NATROVIT, anderen Multivitaminpräparaten und einzelnen Vitaminen (u.a. mit den Vitaminen B₁, B₂, B₁₂ und Folsäure) wurden schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. In Zusammenhang mit NATROVIT 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 während der intravenösen Multivitaminabgabe mit der Infusionsrate in Zusammenhang stehen. Daher sollte NATROVIT langsam infundiert werden.
- Bei Zeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion die Infusion sofort abbrechen.

Vitamintoxizität

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. Kinder)
 - 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 Präzipitatabildung 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 NATROVIT 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 NATROVIT 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 NATROVIT ein Anstieg bei der Konzentration der Gallensäuren (insgesamt und einzeln, einschließlich der Glycocholsäure) 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, 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 contributive 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 Glycocholsäure, ist bei wiederholter Verabreichung oder Langzeit-Verabreichung von NATROVIT 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 Nierenfunktion 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 NATROVIT über einen Zeitraum von 3 Wochen hinaus sind Blutbildkontrollen sowie laborchemische Kontrollen der Leberenzyme durchzuführen.

NATROVIT 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 NATROVIT geplant ist, wird empfohlen, vor Beginn der Substitution mit NATROVIT 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 NATROVIT zugeführten Mengen an Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) und Folsäure zu einem Anstieg der Erythrozytenzahl, der Retikulozytenzahl und des Hämoglobins kommen. Dies könnte einen bestehenden Vitamin B₁₂-Mangel verschleiern. Die in NATROVIT 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

Biotin kann Auswirkungen auf Laboruntersuchungen haben, die auf einer Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin beruhen und die in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode entweder zu falsch erniedrigten oder falsch erhöhten Untersuchungsergebnissen führen können. Das Risiko von Auswirkungen ist bei Kindern und Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht und steigt mit höheren Dosen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Laboruntersuchungen muss eine mögliche Auswirkung des Biotins berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Bild beobachtet wird (z. B. Ergebnisse von Schilddrüsenuntersuchungen, die scheinbar auf Morbus Basedow hinweisen, bei asymptomatischen Patienten, die Biotin einnehmen oder falsch negative Troponintestergebnisse bei Patienten mit Herzinfarkt, die Biotin einnehmen). Sofern der Verdacht auf eine Beeinflussung durch Biotin besteht, sollten – sofern verfügbar - alternative Untersuchungen, die für Auswirkungen des Biotins nicht anfällig sind, verwendet werden. Bei der Anforderung von Laboruntersuchungen bei Patienten, die Biotin einnehmen, sollte das Laborpersonal konsultiert werden.

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

NATROVIT ist angezeigt bei pädiatrischen Patienten über 11 Jahren.

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

Dieses Arzneimittel enthält 25 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,25% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

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 NATROVIT 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, Vitamin A)
- Theophyllin: kann einen Pyridoxin-Mangel verursachen
- Tipranavir Lösung zum Einnehmen: enthält 116 I.E./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 Glycocholsäure-Konzentration, die etwa um das 4-fache höher war als die Glycocholsäure-Serumkonzentration, die nach einer NATROVIT -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 NATROVIT-Standarddosis enthaltene Menge Glycocholsäure (als Komponente der gemischten Mizellen) über einen längeren Zeitraum als langsame Infusion angewendet wird.

Patienten, die neben NATROVIT 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 Vitaminsubstitution:

Bei einigen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten, wenn bestimmte Vitamine in Mengen zugeführt werden, die deutlich über den in NATROVIT 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 NATROVIT müssen Ärzte bei jeder Patientin sorgfältig die möglichen Risiken und den möglichen Nutzen abwägen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von NATROVIT 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 NATROVIT werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen sind keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten. NATROVIT 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 NATROVIT auf die Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern oder Frauen vor. Bei therapeutischen Dosen sind keine Auswirkungen zu erwarten.

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 NATROVIT auftraten sind mit ihren relativen Häufigkeiten aufgelistet. Diese Tabelle enthält Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen und Meldungen nach der Markteinführung. NATROVIT wurde in 3 klinischen Studien an 267 erwachsenen Patienten, die eine Vitaminsupplementierung benötigen, untersucht.

Die Häufigkeit wird folgendermaßen angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA	Häufigkeit^a
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen mit Manifestationen wie Atemnot, Beschwerden im Brustbereich, Engegefühl im Hals, Urtikaria, Ausschlag, Erythem, epigastrischen Beschwerden, Herzstillstand mit letalem Ausgang	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg des Vitamin A-Spiegels ^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 Diarrhoe	Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen-Spiegel Isolierter Anstieg des Alaninaminotransferase-Spiegels ^d	Nicht bekannt ^c Nicht bekannt ^c

	Anstieg des Glutamatdehydrogenase-Spiegels Anstieg des Spiegels an alkalischer Phosphatase im Blut Anstieg der Gallensäurenkonzentration ^c Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase	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 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 NATROVIT 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. NATROVIT wurde als intravenöse Injektion ohne parenterale Ernährung verabreicht.

^e Unter der Anwendung von NATROVIT kam es schon früh im Laufe der parenteralen Ernährung zu einem Anstieg bei der Konzentration der Gallensäuren (insgesamt und einzeln), einschließlich der Glycocholsäure.

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

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 Colecalciferol (Vitamin D₃) steigern die Calcium- und Phosphatabsorption aus dem Darmlumen und mobilisieren Calcium aus dem Knochen.

Hierbei ist Vitamin D mehr antirachitisch aktiv, während sein Reduktionsprodukt DHT (Dihydrotachysterol) wirksamer bei der Calcium-Mobilisation aus den Knochen ist. Alle diese Stoffe besitzen nur eine relativ geringe therapeutische Breite. Die toxische Grenzwerte liegt beim Erwachsenen für Vitamin D bei > 0,5 mg/Tag, für DHT bei > 0,25 mg/Tag. 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 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 und Knochenhistologie sind erforderlich!

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. Hypercalciämie:

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 Serum-Calcium-Spiegels!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Additiva zu i.v.-Lösungen. Vitamine, ATC-Code: B05XC
NATROVIT ist eine Mischung aus wasserlöslichen Vitaminen in Mengen, die normalerweise durch die orale Ernährung aufgenommen werden, und dürfte außer der Aufrechterhaltung oder Ergänzung des Ernährungsstatus keine pharmakodynamische Wirkung haben.

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 Cholesterol- 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. kanzerogenen Potential von NATROVIT liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien mit NATROVIT liegen nicht vor.

Das Trägersystem - die sog. 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. 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
Glycocholsäure
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Kompatibilität mit Infusionslösungen: Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt. Über die Verwendung von Mischinfusionen entscheidet der verantwortliche Arzt. Sichtbare Zeichen einer Inkompatibilität sind z.B. Ausfällung, Trübung und Verfärbung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in unversehrten Behältnissen beträgt: 2 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität von NATROVIT, rekonstituiert mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke, 5 ml NaCl 0,9 %-Lösung oder 5 ml Glukose 5 %-Lösung, wurde für 24 Stunden bei 25 °C(±2 °C) und 2 °C bis 8 °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

Nicht über 25 °C lagern.

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

Für Lagerbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Durchstechflasche (Typ I, Ph. Eur) mit einem Elastomer-Stopfen, die ein steriles oranges bis rotes Pulver enthält.

Packung mit je 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen mit dem kristallinen oder amorphen lyophilisierten Pulvers.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältern verwenden.

Verwenden Sie eine Spritze um die 5 ml Wasser für Injektionszwecke, Glucose 5 %-Lösung oder NaCl 0,9 %-Lösung in die Durchstechflasche zu überführen.

Behutsam schütteln um das Pulver zu lösen.

Die resultierende Lösung ist klar und orange bis rot.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer:

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nikosia
Zypern

Hersteller:

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY,
21st Km National Road Athens-Lamia
14568 Krioneri, Attica,
Griechenland

Mitvertrieb:

DEMO Pharmaceuticals GmbH

Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

89735.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07/02/2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22/12/2021

10. STAND DER INFORMATION

10/09/2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig