

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10mg/2ml oplossing voor injectie en drank**

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 2ml bevat 10 mg van hydroxocobalamine acetaat.

Elke ml oplossing bevat 5 mg van hydroxocobalamine acetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie en drank.

Heldere, donkerrode oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van:

- Anemie van Biermer of pernicieuze anemie.
- Macrocytaire anemie die niet van Biermier zijn: malabsorptie, voedseltekort, gastrectomie, ileo-ectomie, blinde lis syndroom.
- Cyanide-intoxicatie.
- Secundaire neuropathieën, te wijten aan een tekort aan vitamine B12.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Wijze van toediening

Intramusculair, of uitzonderlijk intraveneus gebruik in geval van een medische hoogdringendheid, volgens de behoeften van de aan de patiënt voorgeschreven behandeling.

Oraal gebruik: de orale toediening van vitamine B12 aan hoge doses, van 1 tot 2mg per dag naargelang het tekort, is even doeltreffend als de intramusculaire toediening.

#### Dosering

De gebruikelijke aanbevolen doseringen bij een ernstig tekort of bij een neurologische behandeling, via diepe intramusculaire injectie, zijn de volgende:

#### Bij adolescenten en volwassenen

- Bij pernicieuze anemie is een dosis van 1 mg, één dag op twee gedurende 1 tot 2 weken aanbevolen, gevolgd door een dosis van 250 microgram elke week tot normalisatie van de bloedspiegels. Een onderhoudsbehandeling van 1 mg hydroxocobalamine wordt aangeraden elke 2 of 3 maanden.
- Als een vitamine B12-deficiëntie irreversibel is, zoals bij een totale gastrectomie of een resectie van het ileum, is de behandeling levenslang elke 2 tot 3 maanden aan een dosis van 1 mg hydroxocobalamine.

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- Bij de behandeling van neurologische symptomen wordt een intramusculair toegediende dosis van 1 tot 2 mg en tot 5 mg per dag of elke 2 dagen voorgesteld.
- Bij een cyanide-intoxicatie: De dosis hydroxocobalamine zal op 5 g gebracht worden binnen 15 minuten op 2 uur via intraveneuze toediening. Hydroxocobalamine vormt dan cyanocobalamine met het cyanide-ion. Naargelang de ernst van de intoxicatie en de klinische respons kan een tweede dosis toegediend worden.

Voor de orale toediening moet een ampul Hydroxocobalamine acetate Sterop 10mg/2ml verdund worden in 100 ml water en moeten de innamen gespreid worden over 5 dagen (behalve bij ander advies van een specialist). De oplossing koel bewaren.

Voor een dagelijkse toediening van 1mg moet 10ml oplossing ingenomen worden.

Voor een dagelijkse toediening van 2mg moet 20ml oplossing ingenomen worden.

### Pediatrische patiënten

Gelijkaardige doses als deze bij volwassenen mogen toegediend worden, behalve voor de behandeling van een cyanide-intoxicatie waar de dosering 70mg/kg lichaamsgewicht bedraagt zonder een maximum van 5 gram te overschrijden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Gekende overgevoeligheid voor de cobalaminen (vitaminen B<sub>12</sub> en verwante stoffen) of voor één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel.
- Anemie van een onbepaalde etiologie: Vitamine B<sub>12</sub> zal slechts gebruikt worden bij anemie waarvan de aard en de oorzaak bekend zijn.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Anafylactische reacties zijn zeer zeldzaam. Niettemin werden immuno-allergische reacties gemeld na injectie van bereidingen met cobalaminen (vitamine B<sub>12</sub> en verwante stoffen); het is dan aangeraden om geen grote hoeveelheden van dit product toe te dienen aan patiënten die een groter risico hebben op allergische reacties (astma- en eczempatiënten bijvoorbeeld).
- Hydroxocobalamine bevat een kobaltatoom, hetzij 4,34 % van zijn gewicht. Patiënten gevoelig voor kobalt kunnen bijgevolg allergische reacties krijgen.
- Bij anemie is het belangrijk om een diagnose te stellen alvorens een behandeling te starten met vitamine B<sub>12</sub>; een onaangepaste toediening kan de symptomen van pernicieuze anemie maskeren terwijl de neurologische laesies blijven verergeren.
- Interferentie met laboratoriumonderzoeken: de donkerrode kleur van de molecule blijft enkele dagen aanhouden. Daarom kan hydroxocobalamine op verschillende manieren interfereren (chemische of spectrale interferentie) met de bepaling van bepaalde biologische parameters, plasma of urine (in-vitro testen). Men moet dus voorzichtig zijn bij het interpreteren van de colorimetrische urine- of plasmaonderzoeken.
- Door het effect van de donkerrode verkleuring van het plasma van de patiënt is het mogelijk dat hemodialysetoestellen een lekkage van bloed signaleren waardoor ze onjuist stoppen.
- Een tijdelijke periode van hypertensie kan optreden tijdens de infusie.

Dit geneesmiddel bevat kalium minder dan 1 mmol (39mg) per ampul, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'. Dit geneesmiddel bevat natrium minder dan 1 mmol (23mg) per ampul, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De gelijktijdige toediening van hydroxocobalamine acetate met hieronder vermelde geneesmiddelen is niet aangeraden:

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- Antibiotica: ze kunnen interfereren met de microbiologische doseermethode van vitamine B<sub>12</sub> in het serum en in de erythrocyten waardoor lagere waarden worden gegeven.
- Foliumzuur: een langdurige behandeling of een behandeling aan hoge doses met foliumzuur kan de bloedspiegel van vitamine B<sub>12</sub> verlagen.
- Neomycine, aminosalicylzuur en colchicine kunnen de absorptie van hydroxocobalamine door de gastro-intestinale tractus verminderen.
- Orale contraceptiva kunnen de concentratie van hydroxocobalamine in het bloed verminderen.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Zwangerschap

Dierproeven hebben teratogene effecten aangetoond na een dagelijkse blootstelling gedurende de volledige organogenese (zie rubriek 5.3). Er bestaan onvoldoende relevante gegevens over het gebruik van hydroxocobalamine bij zwangere vrouwen en het mogelijke klinische risico is niet gekend.

Hydroxocobalamine mag toegediend worden aan zwangere vrouwen door een beperkt aantal injecties met hydroxocobalamine, indien het echt noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij kans op overlijden van de patiënt of bij afwezigheid van een alternatieve behandeling.

Een zorgvuldige medische opvolging van alle zwangere vrouwen die behandeld worden met Hydroxocobalamine acetate Sterop 10mg/2ml is noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Omdat hydroxocobalamine toegediend wordt in potentieel dodelijke situaties vormt borstvoeding geen contra-indicatie voor het gebruik ervan. Omwille van de afwezigheid van gegevens over baby's die borstvoeding hebben gekregen, is het aanbevolen om geen borstvoeding meer te geven na de toediening van hydroxocobalamine.

#### Vruchtbaarheid

Er werd geen enkele studie over de vruchtbaarheid uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

### 4.8 Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen worden hieronder opgesomd, per orgaanklasse en per frequentie.

De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) ; vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ; zeer zelden ( $< 1/10000$ ) ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Tabel: Bekende bijwerkingen</b>		
<b>Orgaansysteem</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Progressie bij hoge doses	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie jeuk, erytheem, huidneurose, Quincke-oedeem (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").	Zeldzaam
	Anafylactische reactie (een hoge dosis is een bevorderende factor),	Zeer zeldzaam

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

	eczema, netelroos	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne (hoge doses)*	Zeldzaam
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats	Zeer zeldzaam

\* De acne-opstoot vermindert bij het stopzetten van de behandeling.

Een rode verkleuring van de urine heeft geen pathologische betekenis en stemt overeen met de eliminatie van hydroxocobalamine via de urine.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/ 40 -B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdoseringen is beperkt. De verwachte effecten zijn uitbreidingen van de normale bijwerkingen bij therapeutisch gebruik.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vitamine B12 – middelen bij anemie

ATC-code: B03BA03

Vitamine B<sub>12</sub>, generische term die zowel slaat op hydroxocobalamine als op cyanocobalamine, speelt een essentiële rol in de groei door de hematopoëse en door de synthese van nucleïne-zuren en het vetmetabolisme, vooral ter hoogte van het zenuwstelsel (synthese van myeline). Ze komt ook tussen in de enzymsystemen die de SH-groep (sulfhydryl) activeren, zoals voor methionine, choline en thymine.

In de gastro-intestinale tractus wordt vitamine B<sub>12</sub> geabsorbeerd ter hoogte van het ileum, in aanwezigheid van calcium, na binding aan een glycoproteïne dat gesecreteerd wordt door het maagsap en "*intrinsieke factor*" wordt genoemd (vitamine B<sub>12</sub> zelf wordt "*extrinsieke factor*" genoemd). In het lichaam wordt vitamine B<sub>12</sub> gemetaboliseerd in zijn vorm van co-enzym en opgeslagen in de lever die er ongeveer 5 mg van bevat; deze hoeveelheid is voldoende voor de biologische behoeften gedurende 3 tot 5 jaar.

Een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> uit zich door anemie en komt voor als de voorraad uit het lichaam 10 % minder is dan de normale waarden. Het kan te wijten zijn aan:

- een tekort aan intrinsieke factor, gevolg van een genetische predispositie (klassieke pernicieuze anemie, anemie van Biermer), van een congenitale afwijking (congenitale pernicieuze anemie) of door een gastrectomie;
- stoornissen met de absorptie van vitamine B<sub>12</sub> van diverse etiologieën;
- en voedseltekort aan vitamine B<sub>12</sub> dat gezien kan worden bij vegetariërs of bij ondervoede populaties;

- bepaalde situaties waar een hogere behoefte is aan vitamine B<sub>12</sub>, zoals zwangerschap of hyperthyroïdie.

Een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie leidt tot de ontwikkeling van een megaloblastische anemie en tot een demyelinisatie en ook tot andere neurologische afwijkingen.

Er kunnen verschillende bereidingen op basis van vitamine B<sub>12</sub> gebruikt worden om een deficiëntie te behandelen en te voorkomen; het is echter wenselijk om de exacte oorzaak te identificeren alvorens een behandeling te starten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire toediening garandeert hydroxocobalamine, zoals cyanocobalamine, dankzij een tragere resorptie en eliminatie een langdurige hogere bloedconcentratie en eiwitbinding in het bloed en in de cellen, in het bijzonder in de levercellen.

### *Absorptie*

Na intramusculaire injectie wordt hydroxocobalamine volledig en trager dan cyanocobalamine geabsorbeerd. De plasmapijk wordt bereikt na 60 minuten en 50 % van de dosis wordt in ongeveer twee uur geabsorbeerd.

### *Distributie*

Hydroxocobalamine wordt aan de plasma-eiwitten gebonden, de "transcobalaminen" die voor het transport ervan dienen naar de reticulocyten en andere cellen. Vitamine B<sub>12</sub> gaat door de placentabarrière.

### *Biotransformatie*

Hydroxocobalamine wordt door de lever gebiotransformeerd in methyl- en in 5-desoxyadenosylcobalamine en zo opgeslagen in het lichaam, hoofdzakelijk in de lever waar ze een halfwaardetijd heeft van meer dan één jaar.

### *Eliminatie*

Het teveel ten opzichte van de dagelijkse behoefte wordt uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk in onveranderde vorm. Na 72 uur bedraagt de excretie via de urine 75 %. De halfwaardetijd in het plasma en in de lever bedraagt respectievelijk 6 dagen en 400 dagen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij verdoofde konijnen oefent hydroxocobalamine hemodynamische effecten uit (stijging van de gemiddelde arteriële bloeddruk en van de totale perifere resistentie) te wijten aan haar vermogen om stikstofmonoxide te binden.

Conventionele toxicologische en genotoxiciteitsstudies bij eenmalige en herhaalde toediening hebben geen bijzonder risico voor de mens aan het licht gebracht. De belangrijkste targetorganen zijn de lever en de nieren. Niettemin werden deze observaties enkel gedaan voor hogere blootstellingsniveaus dan de maximale blootstelling bij de mens en hebben ze een beperkte klinische betekenis. In het bijzonder werd een leverfibrose gezien bij de hond na toediening van hydroxocobalamine aan de dosis van 300 mg/kg gedurende 4 weken. Het is weinig waarschijnlijk dat deze observatie een betekenis heeft voor de mens want er werd niets gelijkaardig gemeld tijdens de studies op korte termijn over hydroxocobalamine.

Er werd een toxiciteit op de ontwikkeling van de foetus, met inbegrip van een teratogeniteit, waargenomen bij de rat en het konijn aan doses van 150 mg/kg en meer die dagelijks tijdens de

volledige organogenese werden toegediend. De dosis van 150 mg/kg komt ongeveer overeen met de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij mannen en bij vrouwen, noch over de peri- en postnatale ontwikkeling.

Het carcinogene potentieel van hydroxocobalamine werd niet geëvalueerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride

Kaliumchloride

Azijnzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumacetaat

Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zullen specifieke referenties geraadpleegd worden alvorens vitamine B<sub>12</sub> te mengen met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

Om een mogelijke microbiologische contaminatie te vermijden, moet het product onmiddellijk na opening gebruikt worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2ml oplossing in een kleurloze type I glazen ampul.

Verpakkingen van 3, 5 ampullen (publiek) en 100 ampullen (ziekenhuisverpakking).

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De afwezigheid van deeltjes en de integriteit van de verpakking controleren. De oplossing niet gebruiken als ze niet helder is.

De ampullen zijn bestemd voor eenmalig gebruik.

Na opening van de ampul moet de oplossing onmiddellijk toegediend worden. Ongebruikte of resterende oplossing moet in overeenstemming met de van kracht zijnde wetgeving verwijderd worden.

Over het algemeen bestaat er een risico op irritatie of op necrose op de injectieplaats in geval van te snelle toediening. Om het risico op tromboflebitis te verminderen, is het aanbevolen om elke 24 uur van injectieplaats te veranderen.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Laboratoires STEROP NV, Scheutlaan 46 -50, 1070 Brussel.

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE489511

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/05/1979

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2016

Goedkeuringsdatum: 02/2016