Vitamine B6 Sterop

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vitamine B6 STEROP 100mg/2ml solution injectable
Vitamine B6 STEROP 250mg/2ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6).
Chaque ampoule de 2ml de VITAMINE B6 STEROP 100mg/2ml contient 100 mg de chlorhydrate de pyridoxine.
Chaque ampoule de 2ml de VITAMINE B6 STEROP 250mg/2ml contient 250 mg de chlorhydrate de pyridoxine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prophylaxie et traitement des carences avérées en vitamine B6 qui peuvent survenir suite à une malnutrition, à un état pathologique spécifique ou à un traitement médicamenteux (e.a. par l'isoniazide, la pénicillamine et les immunosuppresseurs).
- Syndromes pyridoxino dépendants (dépendances génétiques, telles que l'homocystinurie, la cystathioninurie, l'hyperoxalurie primaire, l'acidurie xanthurénique, les convulsions pyridoxino dépendantes chez l'enfant, certaines anémies sidéroblastiques génétiques).
- L' administration intraveineuse de vitamine B6 s'est montrée efficace dans le traitement des symptômes aigus d'intoxication par l'isoniazide, en particulier des convulsions, de l'acidose, et du coma.

La vitamine B6 a également été utilisée comme mesure complémentaire dans le traitement des intoxications aiguës par la cyclosérine, l'hydrazine, et le Gyromitra (champignon dont les toxines libèrent de la méthylhydrazine).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

Les posologies IV ou IM de vitamine B6 selon les indications sont les suivantes :

- Déficiences en vitamine B6 :

La dose recommandée est de 5 à 25 mg/jour en IM ou IV pendant trois semaines, suivie d'une dose d'entretien de 1.5 à 5 mg/jour (dans la mesure du possible, préférer la voie orale).

- Syndromes pyridoxino-dépendants :

Quelle que soit la voie d'administration : 10 à 250 mg/jour. Des doses plus élevées (jusqu'à 600 mg/jour) peuvent être requises chez certains patients.
Si le patient répond au traitement, celui-ci sera poursuivi par 30 mg/jour (de préférence par voie orale).

- Mesure complémentaire dans le traitement des symptômes aigus d'intoxications :

Pour traiter les convulsions et/ou le coma résultant d'une intoxication aiguë par l'isoniazide, une dose de vitamine B6 équivalente à la quantité d'isoniazide ingérée est habituellement administrée, en même temps que d'autres anti-convulsivants si nécessaire. En général, 1 à 4 g de vitamine B6 sont administrés par voie IV, suivis d'1g par voie IM toutes les 30 minutes, jusqu'à ce que la dose totale soit donnée.

Pour traiter un surdosage par la cyclosérine, une dose quotidienne de 300 mg de vitamine B6 a été recommandée.

Pour traiter une intoxication aiguë par l'hydrazine, une dose quotidienne de 25 mg de vitamine B6 par Kg a été recommandée. Le tiers de cette dose est administré par voie IM, tandis que le reste est administré par perfusion (après dilution dans du NaCl à 0.9%) IV en 3 heures.

Pour traiter les effets neurologiques induits par l'ingestion de Gyromitra (champignon dont les toxines libèrent de la méthylhydrazine), il a été suggéré d'administrer de la vitamine B6 à raison de 25 mg/kg en perfusion (après dilution dans du NaCl à 0.9%) en 15 à 30 minutes, et de répéter cette dose si nécessaire, jusqu'à une dose cumulative maximale de 15 à 20 g par jour. En cas d'administration concomitante de diazépam, des doses moins élevées de vitamine B6 peuvent être efficaces pour contrôler les convulsions.

Posologie population pédiatrique

- Syndromes pyridoxino-dépendants :

La dose de vitamine B6 recommandée pour traiter les syndromes pyridoxino-dépendants chez l'enfant est de 10 à 250 mg/jour par voie IM ou IV (dans la mesure du possible, préférer la voie orale).
La dose recommandée chez l'enfant en bas-âge est de 2 à 15 mg/jour en IM ou IV.

Pour traiter en urgence les convulsions pyridoxino-dépendantes chez l'enfant (ces convulsions sont rarissimes mais à suspecter chez tout enfant présentant des convulsions autrement intraitables), des doses de vitamine B6 de 100 à 200 mg en IV ont été suggérées ; mais elles ne sont pas recommandables, étant donné le risque de dépression respiratoire, chez le nouveau-né. En cas de réponse clinique établie, il y a lieu de préférer la voie orale (à des doses de 2 à 200 mg/jour).

N.B. : **Étant donné le risque de sédation profonde, tout l'équipement de réanimation doit être aisément disponible lorsque la pyridoxine est administrée pour diagnostiquer ou pour traiter des convulsions chez le nouveau-né.**

- Déficiences en vitamine B6 :

Normalement, l'apport alimentaire est suffisant pour satisfaire les besoins en vitamines.
Néanmoins, s'il existe une suspicion de « carence générale » en vitamines, il est préférable de prescrire un complexe vitaminique, mais surtout, il convient d'adapter le régime alimentaire.
Une monothérapie de vitamine B6 n'est donc jugée acceptable que dans des cas exceptionnels de déficiences spécifiques.

Dans ces cas, la dose de vitamine B6 recommandée chez l'enfant est de 5 à 25 mg/jour, de préférence par voie orale, pendant trois semaines, suivie d'une dose d'entretien de 1.5 à 2,5 mg/jour, sous forme de préparation multivitaminique.
Toutefois, les voies IV ou IM peuvent également être utilisées.

Mode d'administration

Il n'y a pas d'indication claire pour une administration IV ou IM de vitamine B6 chez l'adulte.
Pour traiter les syndromes pyridoxino-dépendants et les déficiences en vitamine B6 (induites par certains médicaments et autres déficiences), la voie orale doit être préférée.
Cependant, les voies IV ou IM peuvent également être utilisées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la vitamine B6 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Association à la levodopa **seule** : la pyridoxine inhibe l'activité de la levodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique. Il y a donc lieu d'éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopa-décarboxylase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Étant donné le risque de sédation profonde, tout l'équipement de réanimation doit être disponible lorsque la pyridoxine est administrée pour diagnostiquer ou pour traiter des convulsions chez le nouveau-né.
- En cas d'administration prolongée et/ou de fortes doses de pyridoxine, des polyneuropathies périphériques sensorielle et sensorielle et motrice graves peuvent survenir (voir rubriques 4.8 et 4.9).

- Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide.
- VITAMINE B6 STEROP ne contient pas de conservateur antimicrobien et ne peut donc empêcher la croissance des micro-organismes.
- Cette solution médicamenteuse, de même que toute seringue qui en contient, sont destinées à un usage unique et individuel.
- D'une manière générale, il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection, ou de thrombophlébite en cas d'administration trop rapide ou d'injection d'un volume trop important. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer de site d'injection toutes les 24 heures.
- En cas d'administration de volumes élevés de fluides, il importe de contrôler régulièrement la balance ionique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Certains médicaments peuvent provoquer une anémie ou une névrite périphérique en agissant comme des antagonistes de la vitamine B6 ou en augmentant son excrétion rénale. Il peut donc être recommandé d'augmenter l'apport en vitamine B6 chez les patients traités par de tels médicaments. Il s'agit des substances suivantes : immunosuppresseurs, isoniazide, pénicillamine, contraceptifs oraux.
- L'administration simultanée de pyridoxine, même à de faibles doses (± 5 mg), et de Levodopa **seule** accélère la décarboxylation périphérique de cette dernière. Cette association est donc contre-indiquée en l'absence d'une administration simultanée d'un inhibiteur de la dopa décarboxylase.
- Les taux sériques de phénobarbital et de phénytoïne peuvent être diminués lors de l'administration concomitante de pyridoxine.
- Urobilinogène : la pyridoxine peut donner de faux positifs lors du test d'urine utilisant le réactif d'Ehrlich.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
La pyridoxine (vitamine B6) traverse la barrière placentaire, et ses taux plasmatiques chez le fœtus sont 5 fois supérieurs aux taux plasmatiques maternels.
Des effets nocifs n'ont pas été rapportés chez l'être humain lors de la prise de doses journalières normales recommandées. Cependant, une exposition à des doses élevées de pyridoxine in utéro peut provoquer un syndrome de dépendance à la pyridoxine (avec convulsions) chez le nouveau-né.

Allaitement
La vitamine B6 est excrétée dans le lait maternel.
Toutefois, des effets nocifs n'ont pas été rapportés en cas de prise de doses journalières normales recommandées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Affections endocriniennes *:*
Une diminution de la lactation a été rapportée suite à la prise orale de pyridoxine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
L'utilisation de fortes doses de pyridoxine (500 à 1500 mg par jour) a provoqué une diminution des taux sériques de l'acide folique chez des patients atteints d'homocystinurie.

Des taux élevés de SGOT ont également été rapportés.
[SGOT = « Serum glutamic oxaloacetic transaminase », enzyme normalement présente dans les cellules du foie et du cœur, et qui est libérée dans le sang lorsque ces organes (le foie et le cœur) sont endommagés].

Affections psychiatriques :
Une perte de la mémoire et des insomnies ont également été rapportées suite à un traitement oral par la pyridoxine.

Affections du système nerveux :
L'administration chronique de fortes doses de vitamine B6 a été associée à des effets indésirables neurologiques (Neuropathie, sédation profonde, hypotonie et convulsions).
Néanmoins, des rapports plus récents mentionnent également des cas de neuropathie (avec paresthésie et diminution de la proprioception) à des doses plus faibles (50 à 500 mg par jour).
En général, les symptômes de neuropathie subsistent après l'arrêt du traitement.

N.B. : **Étant donné le risque de sédation profonde, tout l'équipement de réanimation doit être aisément disponible lorsque la pyridoxine est administrée pour diagnostiquer ou pour traiter des convulsions chez le nouveau-né.**

Des cas de somnolence ont été rapportés chez des individus sensibles traités par des doses aussi faibles que 5 mg par jour.

Des maux de tête ont également été rapportés.

Affections respiratoires :
Des manifestations de détresse respiratoire telles que dyspnée et apnée nécessitant parfois une assistance respiratoire, associées à une profonde sédation et à une hypotonie, ont été rapportées suite à une administration orale ou parentérale de pyridoxine à certains enfants souffrant de convulsions pyridoxine-dépendantes. Selon certaines hypothèses, la pyridoxine aurait des effets sédatifs directs.
C'est pourquoi, il est recommandé de disposer aisément de tout l'équipement de réanimation nécessaire lorsque la pyridoxine est administrée pour diagnostiquer ou pour traiter des convulsions chez le nouveau-né.

Affections gastro-intestinales :
Des nausées ont été rapportées aux doses thérapeutiques ; tandis que des vomissements, douleurs abdominales et anorexie ont été rapportées à de fortes doses.

Affections de la peau et du tissus sous-cutané :
Photosensibilité et autres réactions allergiques : Un cas de photosensibilité, se manifestant sous la forme de lésions bulleuses et vésiculaires, a été rapporté chez un patient ayant développé une neuropathie périphérique suite à un abus de la pyridoxine.
Par ailleurs, un cas de rosace fulminante touchant les joues, le menton et le cou, et caractérisée par de nombreux nodules confluents, des papulopustules, et de la séborrhée, a été rapporté chez une patiente après deux semaines de prise d'un supplément vitaminique B fortement dosé en vitamine B6 (4000% de l'apport alimentaire recommandé).

Effets locaux : Une sensation de brûlure ou de picotement au site d'injection peut survenir suite à une administration SC ou IM de pyridoxine.

Autres effets secondaires :
Syndrome de sevrage : Des symptômes de sevrage transitoires (nervosité, tremblements, anomalies à l'électro-encéphalogramme) ont été décrits chez 3 patients adultes de sexe masculin sur 8, après l'arrêt de la prise de 200 mg de vitamine B6 par jour pendant 33 jours. Néanmoins, ces constatations n'ont pas été confirmées par d'autres études.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be / www.famhp.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les besoins journaliers en vitamine B6 sont de :

Age	Besoins journaliers en Vitamine B6
0 – 12 mois	0,4 mg
1 – 3 ans 4 – 6 ans 7 – 10 ans 11 – 14 ans 15 – 18 ans	0,7 mg 0,9 mg 1,1 mg garçons : 1,3 mg – filles : 1,1 mg garçons : 1,5 mg – filles : 1,1 mg
Adultes Hommes	2,0 mg
Adultes femmes	1,8 mg
+ 60 ans	hommes : 2,0 mg – femmes : 1,8 mg
Grossesse	1,9 mg
Allaitement	2,0 mg

Symptomes

a) Intoxication aiguë :
La dose toxique de vitamine B6 chez l'homme n'est pas connue.
Alors que les taux plasmatiques thérapeutiques varient de 3,6 à 18 nanogrammes par ml, chez 40 à 60 % de patients ayant manifesté des symptômes de neuropathie périphérique, les taux plasmatiques de vitamine B6 dépassaient 18 nanogrammes par ml.
Une neuropathie réversible a été rapportée chez un patient ayant reçu 140 mg/kg de vitamine B6 en IV, alors que dans d'autres cas, des doses allant jusqu'à 357 mg/kg ont été tolérés.
Par ailleurs, deux patients ayant reçu plus de 2g/kg de vitamine B6 en IV pendant 3 jours ont développé une neuropathie sensorielle sévère, de la faiblesse, et un dysfonctionnement du système autonome (avec iléus et rétention urinaire aiguë) ; Et, certains symptômes neurologiques ont été irréversibles.

b) *Intoxication chronique :*
Six cas de neuropathie ont été rapportés chez des patients ayant pris 75 à 500 mg vitamine B6 par jour pendant 8 mois à 8 ans.
Des signes ou symptômes de neurotoxicité ont également été rapportés chez 22 patients ayant été traités par 250 à 500 mg par jour pendant 1 à 6 ans.
Un autre rapport anecdotique n'a mentionné aucun effet toxique chez 6 patients âgés traités par 225 mg vitamine B6 par jour pendant 1 an.

Par ailleurs, une neuropathie sensorielle aiguë, allant de la démarche instable et de l'engourdissement des pieds à l'engourdissement et à la lourdeur des mains, a été rapportée suite à la prise de fortes doses de vitamine B6 (2 à 6 g par jour) pendant plusieurs mois. Cet état semblait réversible à l'arrêt de la prise, bien qu'une faiblesse résiduelle ait été observée.

Traitement
La première mesure en cas de surdosage par de la vitamine B6 consiste à arrêter immédiatement le traitement.
Ensuite, le traitement du surdosage sera principalement un traitement de soutien.
Il n'existe pas d'antidote connu pour prévenir ou traiter la neuropathie sensorielle provoquée par une forte intoxication par de la vitamine B6.
La récupération est lente (de plusieurs mois à quelques années).
Chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, une surveillance et une stimulation neurologiques soigneuse sont indiquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamine (Vitamine hydrosoluble)
Code ATC : A11H-A02

Dans la nature, la vitamine B6 existe sous forme de pyridoxine, pyridoxal, et pyridoxamine, lesquels sont transformés in vivo en co-enzymes actives : Le pyridoxal-5-phosphate et la pyridoxamine phosphate.
La vitamine B6 joue un rôle important dans plusieurs réactions enzymatiques, dont le métabolisme des acides aminés et des glucides, en facilitant et en accélérant la néoglycogenèse hépatique.
Elle participe aux réactions de dégradation non oxydative des acides aminés, et intervient dans les réactions de déshydrogénation, transformant les acides gras saturés en acides gras non saturés (acides linoléique et linolénique).
Elle intervient aussi dans le développement de la gaine de myéline qui entoure les cellules nerveuses, et est nécessaire à la synthèse du neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) et de la 5-hydroxytryptamine (6-HT).
Elle est nécessaire à la formation des composés porphyriques, constituants de l'hémoglobine et favorise l'incorporation du fer dans l'hème.
Elle est impliquée dans la formation et la métabolisation du tryptophane, ainsi que dans sa conversion en acide nicotinique. Un déficit en pyridoxine peut donc être à la base d'une carence en nicotinamide.
Et puisque la pyridoxine intervient dans le métabolisme du tryptophane, une carence va engendrer une accumulation et une excrétion urinaire d'acide xanthurénique (un métabolite intermédiaire du tryptophane), et une diminution de l'activité de la glutamate oxalo-acétate transaminase dans les érythrocytes. Ces effets peuvent servir d'indicateurs dans le diagnostic d'une déficience en pyridoxine.
Les réserves corporelles totales en vitamine B6 sont estimées à 16 à 25 mg.
Chez l'adulte, une déficience en pyridoxine affecte principalement les nerfs périphériques, la peau, les membranes muqueuses, et le système hématopoïétique. Chez l'enfant, c'est le système nerveux central qui est affecté. L'administration de pyridoxine permet d'inverser complètement les symptômes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Administrée par voie orale, la pyridoxine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal, puis transformée en métabolites physiologiquement actifs, le pyridoxal et son dérivé phosphate ainsi que la pyridoxamine et son dérivé phosphate. Toutefois, cette absorption gastro-intestinale peut être diminuée chez les patients atteints d'un syndrome de malabsorption ou ayant subi une résection gastrique.

Distribution
Chez l'être humain, le volume de distribution de la vitamine B6 à l'état d'équilibre varie entre 0,07 et 0,17 litre par kilo.
Ce volume de distribution diminue en cas d'apport supplémentaire en pyridoxine, suggérant une saturation des sites de liaison et de stockage, et une cinétique non linéaire à des doses plus élevées.
La pyridoxine est principalement stockée dans le foie, et dans une moindre mesure dans les muscles et le cerveau.

Alors que la pyridoxine n'est pas liée aux protéines plasmatiques, le phosphate de pyridoxal l'est complètement.

La vitamine B6 traverse la barrière placentaire, et ses taux plasmatiques chez le fœtus sont 5 fois supérieurs aux taux plasmatiques maternels.
Par ailleurs, la vitamine B6 est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination
La demi-vie biologique de la pyridoxine est de 15 à 20 jours. Dans le foie, le pyridoxal est oxydé en acide 4-pyridoxique, lequel est excrété dans les urines.
Après une administration orale, le pic urinaire est atteint après 2 à 5 heures.
Après une administration intraveineuse, jusqu'à 93 % de la dose sont excrétés dans les urines, moins de 3 % dans les fèces, et environ 2 % dans la bile.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne peut pas être mélangé à d'autres médicaments.
Il est rapporté dans la littérature que la pyridoxine est incompatible avec les solutions alcalines, les sels de fer et les substances oxydantes.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. En effet, le chlorhydrate de pyridoxine est photosensible et se dégrade lentement lorsqu'il est exposé à la lumière.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de type I de 2 ml, conditionnées en boîtes de 3, 10 ampoules et 100 ampoules (usage hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Avant l'administration, la VITAMINE B6 STEROP doit être prélevée selon les règles de bonnes pratiques cliniques, de la manière la plus aseptique possible, dans une seringue stérile, immédiatement après ouverture de l'ampoule. La solution médicamenteuse prélevée ou préparée sera ensuite administrée immédiatement. Toute solution médicamenteuse non utilisée ou restante doit être éliminée conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques.
- En cas de perfusion, la solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus en conditions aseptiques durant toute la durée de la perfusion, conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques. Il est de bonne pratique clinique d'utiliser toute solution médicamenteuse préparée et destinée à l'usage parentéral dans les 24 heures.
- A la fin de la procédure de perfusion, le reste de solution médicamenteuse non utilisée, de même que le matériel de perfusion contenant cette solution, doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VITAMINE B6 STEROP 100mg/2ml : BE271713
VITAMINE B6 STEROP 250mg/2ml : BE271722

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11/04/2005
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2020

Date d'approbation du texte : 05/2020