1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VITAMINE B12 STEROP 1mg / 1ml Solution injectable et buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : Cyanocobalamine (vitamine B12) 1mg /1ml.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable et buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Carence en vitamine B12.
- Anémie pernicieuse.
- Neuropathie secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Solution injectable et buvable de couleur rouge pour administration par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou orale. La voie intramusculaire est la voie de prédilection.

La solution peut être bue diluée dans un verre d'eau ou injectée directement.

Le calcul des doses de vitamine B12 nécessaires pour le traitement est malaisé car le traitement doit rétablir les réserves hépatiques (3000 à 10 000 µg). De plus, la rétention de la vitamine B12 diminue au fur et à mesure de la restauration des réserves.
Il est conseillé de débuter le traitement par voie intramusculaire. Le traitement d'entretien peut se faire par voie orale, sauf en cas de malabsorption irréversible de la vitamine B12 ou d'anémie pernicieuse.
Dans ces cas, le traitement par voie intramusculaire devra être poursuivi à vie.

Il convient de surveiller régulièrement les taux sériques de vitamine B12, l'adhérence au traitement et l'efficacité du traitement (voir rubrique 4.4).

Adultes :
Carence en vitamine B12 sans complication clinique (ex. anémie pernicieuse et malabsorption)
- En injection :

- Dose de charge : administrer 1 ampoule (1mg) par jour ou 3 ampoules par semaine, à répéter en fonction des résultats hématologiques.
- Dose d'entretien : administrer 1 ampoule (1mg) par mois.

- Par voie orale :

- Dose de charge : prendre 1 ampoule (1mg) par jour pendant 15 jours à 1 mois.
- Dose d'entretien : prendre 1 ampoule (1mg) tous les 10 jours.

Carence en vitamine B12 avec complications cliniques (ex : neuropathie secondaire à un déficit en vit B12)
- En injection :

- Dose de charge : administrer 1 ampoule (1mg) par jour jusqu'à amélioration des symptômes cliniques.
- Dose d'entretien : administrer 1 ampoule (1mg) par mois.

Prévention des carences en vitamine B12 (ex : après gastrectomie ou syndrome de malabsorption)
Envisager 200µg à 1000 µg/mois ou tous les 2 mois.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale grave
Chez les insuffisants rénaux sévères, une augmentation des doses (ou une réduction de l'intervalle d'administration) peut éventuellement être envisagée car la réponse thérapeutique à la vitamine B12 peut parfois être diminuée chez ces patients.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique
En cas d'insuffisance hépatique, l'intervalle d'administration peut être augmenté pendant la période d'entretien.

Posologie pédiatrique :
L'utilisation et la sécurité de la vitamine B12 n'ont pas été étudiées jusqu'ici chez l'enfant et l'adolescent.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la vitamine B12 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'allergie aux cobalamines (vitamines B12 et substances apparentées) ou au cobalt.
- La vitamine B12 ne doit pas être utilisée en cas de maladie de Leber ou d'amblyopie tabagique vu que ces neuropathies du nerf optique peuvent continuer à dégénérer lors de l'administration de vitamine B12.
- Tumeur maligne : en raison de l'action de la vitamine B12 sur la croissance des tissus à taux de multiplication cellulaire élevé, le risque de poussée évolutive doit être pris en compte.
- La vitamine B12 ne doit pas être utilisée en cas d'anémie dont la nature et la cause n'ont pas été complètement élucidées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les réactions anaphylactiques sont très rares. Néanmoins, des réactions immuno-allergiques parfois graves, ayant exceptionnellement entraîné la mort, ont été signalées après injection de préparations de cobalamines (vitamine B12 et substances apparentées); il convient donc d'éviter l'administration de ce produit à des sujets susceptibles de réactions allergiques (asthmatiques, eczéma) ou d'effectuer une injection intradermique d'une dose test (intradermoréaction).
- Au début du traitement d'une anémie mégaloblastique par vitamine B12, il y a lieu de contrôler le taux sérique du potassium vu la conversion de l'anémie mégaloblastique en érythropoïèse normale avec augmentation des besoins en potassium pour les érythrocytes.
- L'administration intraveineuse peut entraîner une perte quasi-totale de la dose dans les urines et devrait donc être évitée.
- La réponse au traitement doit être surveillée car un traitement inadéquat poursuivi pendant une période de plus de 3 mois pourrait provoquer des dommages neurologiques irréversibles.
- Le traitement à l'acide folique seul ne s'applique pas en cas d'anémie mégaloblastique causée par une carence en vitamine B12. Bien que l'administration d'acide folique puisse inverser les troubles hématologiques, les dommages neurologiques (dus à la carence en vitamine B12) peuvent encore évoluer en l'absence de thérapie à la vitamine B12 et cela peut devenir irréversible. Il existe dans ce cas un risque de dégénérescence subaiguë de la moelle épinière lors de l'administration de fortes doses d'acide folique (5mg ou plus), en particulier chez les personnes âgées. Par ailleurs, une anémie pernicieuse causée par une carence en vitamine B12 peut être masquée à partir de la dose de 1mg d'acide folique par jour, alors que la déficience neurologique peut continuer à évoluer. Toute carence en vitamine B12, qu'elle soit ou non associée à une carence en acide folique, doit être corrigée.
- Ne pas utiliser la solution si le liquide n'est pas limpide.

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

- Le protoxyde d'azote utilisé en anesthésie provoque une oxydation irréversible de la cobalamine réduite et peut engendrer une hématopoïèse mégaloblastique et des désordres neurologiques concomitants.
- Antisécrétoires antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons : risque de carence en vitamine B12 après un traitement prolongé de quelques années (la réduction de l'acide gastrique par ces médicaments peut diminuer l'absorption gastro-intestinale de la vitamine B12).
- Colchicine : diminution de l'absorption gastro-intestinale de la vitamine B12 orale.
- Metformine : lors de l'utilisation prolongée de la metformine, l'absorption de la vitamine B12 est réduite avec une diminution de la concentration sérique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
Il n'y a pas de données d'études adéquates chez les animaux concernant les effets de la cyanocobalamine sur la fécondité ou les performances de la reproduction (voir section 5.3).

Grossesse
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la cyanocobalamine chez la femme enceinte. Toutefois, les besoins en vitamine B12 sont accrus chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets tératogènes suite à une exposition quotidienne tout au long de l'organogenèse (voir rubrique 5.3).
La cyanocobalamine traverse la barrière placentaire. Le médicament sera administré durant la grossesse uniquement lorsque les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement
La vitamine B12 est excrétée dans le lait maternel.
L'effet de la cyanocobalamine sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la vitamine B12 en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

La vitamine B12 n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Certains effets secondaires ont été observés uniquement après une administration parentérale : douleurs au site d'injection, prurit, urticaire, diarrhée transitoire, choc anaphylactique.

Les effets indésirables de la cyanocobalamine sont présentés ci-dessous et sont classés par système d'organe et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥ 1/10); fréquents (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100); rares (≥ 1/10 000, < 1/1000); très rares (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Tableau : Effets indésirables connus		
Système d'organe	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Affections du système immunitaire	Réaction allergique : prurit, urticaire, eczéma, érythème, œdème pouvant être sévère	Indéterminé
	Choc anaphylactique	Rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée transitoire	Indéterminé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Indéterminé
Affections du rein et des voies urinaires	Coloration rouge des urines (correspondant à l'élimination urinaire de la vitamine B12).	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs au site d'injection	Indéterminé

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
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
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

La vitamine B12 étant une vitamine hydrosoluble, l'excédent administré est éliminé dans les urines et par la bile. Un surdosage n'est donc pas à craindre.
En cas de choc anaphylactique, ce qui est très rare, traiter avec des adréno-mimétiques et corticoïdes injectables.
Aucun cas de d'intoxication aiguë ou chronique (surdosage) n'a été rapporté.
En cas d'administration de doses trop importantes, interrompre le traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine
Code ATC : B03BA

La vitamine B12 joue un rôle essentiel dans la synthèse de l'ADN Elle est donc indispensable à tous les tissus à taux de multiplication cellulaire élevé (tissu hématopoïétique, intestin grêle, utérus…). Une carence en vitamine B12 (le plus souvent due à des troubles de résorption mais aussi à une nutrition strictement végétarienne) peut entraîner une anémie macrocytaire et des troubles neurologiques, notamment l'anémie pernicieuse. Elle peut être accompagnée de démyélinisation qui entraîne une dégradation des tissus nerveux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La vitamine B12 est soumise à un cycle entéro-hépatique ; excrétée en majeure partie dans la bile, elle est réabsorbée dans l'intestin dans la proportion des deux tiers ou des trois quarts chez les sujets pourvus de facteur intrinsèque. Lorsque la vitamine B12 est injectée à haute dose, une part importante est excrétée dans les urines par filtration glomérulaire, dans une proportion de 50 à 70 % au cours des 18 premières heures, selon l'état des réserves.
En injection intramusculaire ou sous-cutanée, la résorption est lente, assurant des concentrations sanguines persistantes, une fixation sérique et tissulaire élevée, en particulier au niveau du parenchyme hépatique.
En injection intraveineuse, la résorption est plus rapide, avec comme corollaire une perte dans les urines avoisinant les 90%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Une toxicité sur le développement du foetus, incluant une tératogénicité, a été observée chez le rat et le lapin aux doses de 150 mg/kg et plus, administrées quotidiennement tout au long de l'organogenèse.
Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal.
Le potentiel carcinogène de la cyanocobalamine n'a pas été évalué.

Cependant, l'action pharmacologique sur la synthèse de l'ADN fait de la cyanocobalamine un agent indispensable pour la multiplication cellulaire et de ce fait pourrait avoir un effet néfaste sur la croissance des tissus néoplasiques préexistants (tumeurs malignes à haute multiplication cellulaire).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium.
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de type I de 1ml, conditionnées en boîtes de 1, 3, 10 ampoules et 100 ampoules (pour usage hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- A la fin de la procédure de perfusion, toute quantité de solution médicamenteuse et tout matériel de perfusion contenant cette solution doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.
- En cas d'injection, la VITAMINE B12 STEROP 1mg/1ml doit être prélevée selon les règles de bonnes pratiques de manière la plus aseptique possible dans une seringue stérile immédiatement après ouverture de l'ampoule. La solution médicamenteuse sera ensuite administrée immédiatement. Toute quantité de solution médicamenteuse non utilisée ou restante doit être éliminée conformément aux recommandations de bonnes pratiques.
- En cas de perfusion, la solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus en condition aseptique durant toute la durée de la perfusion conformément aux recommandations de bonnes pratiques. Il est de bonne pratique clinique d'utiliser endéans les 24 heures, toute solution médicamenteuse préparée.
- VITAMINE B12 STEROP 1mg/1ml ne contient pas de conservateur antimicrobien et ne peut pas empêcher la croissance des microorganismes. La solution médicamenteuse et toute seringue contenant cette solution sont destinées à un usage unique et individuel.

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

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE428653

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

Date de première autorisation : 15/10/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2018
Date d'approbation : 02/2020