1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITAMINE B12 STEROP 1mg / 1ml Oplossing voor injectie en drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: Cyanocobalamine (vitamine B12) 1mg/1ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie en drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Tekort aan vitamine B12.
- Pernicieuze anemie.
- Secundaire neuropathie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rode oplossing voor injectie en drank voor subcutaan, intramusculair, intraveneus of oraal gebruik. Bij voorkeur intramusculair toedienen.

De oplossing kan verdund in een glas water en opgedronken worden, of rechtstreeks geïnjecteerd worden.

De berekening van de dosissen vitamine B12 noodzakelijk voor de behandeling wordt bemoeilijkt door het feit dat de behandeling de leverreserves moet herstellen (3000 tot 10 000 µg). Bovendien neemt de retentie van vitamine B12 geleidelijk af naarmate de reserves worden hersteld.
Er wordt aanbevolen om de behandeling te starten langs intramusculaire weg. De onderhoudsbehandeling kan oraal worden toegediend, behalve in geval van onomkeerbare malabsorptie van vitamine B12 of pernicieuze anemie.
In deze gevallen moet de intramusculaire behandeling levenslang worden voortgezet.

Het is belangrijk dat de serumgehaltes van vitamine B12, de therapietrouw en de efficiëntie van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Volwassenen:
Tekort aan vitamine B12 zonder klinische complicatie (bv. pernicieuze anemie en malabsorptie)
- Via injectie:

- Startdosis: 1 ampul (1mg) per dag toedienen of 3 ampullen per week, herhaling naargelang de hematologische resultaten.
- Onderhoudsdosis: 1 ampul (1mg) per maand toedienen.

- Oraal gebruik:

- Startdosis: 1 ampul (1mg) per dag nemen, dit gedurende 15 dagen tot 1 maand.
- Onderhoudsdosis: 1 ampul (1mg) nemen om de 10 dagen.

Tekort aan vitamine B12 met klinische complicaties (bv: secundaire neuropathie bij tekort aan vit B12)
- Via injectie:

- Startdosis: 1 ampul (1mg) per dag toedienen tot verbetering van de klinische symptomen.
- Onderhoudsdosis: 1 ampul (1mg) per maand toedienen.

Voorkoming tekort aan vitamine B12 (bv: na gastrectomie of malabsorptiesyndroom)
Dosis 200µg tot 1000 µg/maand of om de 2 maanden te overwegen.

Gebruik bij ernstige nierinsufficiëntie
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kunnen eventueel de dosissen worden verhoogd (of de toedieningsinterval wordt verkort) aangezien de therapeutische respons op vitamine B12 bij deze patiënten soms lager ligt.

Gebruik bij leverinsufficiëntie
In geval van leverinsufficiëntie kan het toedieningsinterval worden opgevoerd tijdens de onderhoudsperiode.

Posologie voor kinderen:
Tot op heden werden het gebruik en de veiligheid van vitamine B12 bij kinderen en adolescenten niet bestudeerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor vitamine B12 of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Antecedenten van allergie voor cobalamines (vitamines B12 en verwante stoffen) of cobalt.
- Vitamine B12 mag niet worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Leber of rokersamblyopie. Deze neuropathieën van de oogzenuw kunnen immers blijven degenereren bij toediening van vitamine B12.
- Maligne tumor: omdat vitamine B12 inwerkt op de groei van weefsels waarvan de cellen zich snel vermenigvuldigen, moet rekening worden gehouden met de kans op evolutieve opstoten.
- Vitamine B12 mag niet worden gebruikt in geval van anemie waarvan de aard en de oorzaak niet duidelijk zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Anafylactische reacties zijn zeer zeldzaam. Er werden echter soms ernstige immuno-allergische reacties, uitzonderlijk met de dood tot gevolg, gerapporteerd na injectie van cobalaminepreparaten (vitamine B12 en verwante stoffen); dit product wordt daarom bij voorkeur niet toegediend aan patiënten die allergisch kunnen reageren (astma, eczeem) of pas na intradermale injectie van een testdosis (intradermoreactie).
- In het begin van de behandeling van megaloblastische anemie met vitamine B12, moet het serumgehalte van kalium worden gecontroleerd want de megaloblastische anemie kan immers worden omgezet in normale erythropoïese, waarbij de kaliumbehoeften voor de erythrocyten toenemen.
- De intraveneuze toediening kan leiden tot een bijna totaal verlies van de dosis in de urine en dient daarom te worden vermeden.
- De respons op de behandeling moet gecontroleerd worden want een ongepaste behandeling voortgezet gedurende meer dan 3 maanden kan blijvende neurologische schade veroorzaken.
- Behandeling met foliumzuur alleen niet toepassen in geval van megaloblastische anemie die veroorzaakt wordt door een tekort aan vitamine B12. Hoewel de toediening van foliumzuur de hematologische stoornissen kan omkeren, kan de neurologische schade (vanwege het vitamine B12 tekort) verder evolueren in de afwezigheid van vitamine B12 therapie en dit kan onomkeerbaar worden. Er bestaat in dat geval een risico van subacute afbraak van het ruggenmerg bij toediening van hoge dosis foliumzuur (5mg en meer), voornamelijk bij oudere personen. Bovendien kan een pernicieuze anemie veroorzaakt door een vitamine B12 tekort gemaskeerd worden vanaf 1mg foliumzuur per dag, terwijl de neurologische aantasting verder kan evolueren. Elk tekort aan vitamine B12, al dan niet geassocieerd met een tekort aan foliumzuur, dient gecorrigeerd te worden.
- De oplossing niet gebruiken als de vloeistof niet helder is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Stikstofprotoxide gebruikt in de anesthesie veroorzaakt een onomkeerbare oxidatie van de gereduceerde cobalamine en kan een megaloblastische hematopoïese en concomitterende neurologische stoornissen veroorzaken.
- Antisecretoire antihistaminica H2 en protonpompremmers: risico van vitamine B12-tekort na een langdurige behandeling van enkele jaren (de vermindering van de maagzuur door deze geneesmiddelen kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine B12 verminderen).
- Colchicine: vermindering van de gastro-intestinale absorptie van orale vitamine B12.
- Metformine: tijdens langdurig gebruik van metformine is vitamine B12-absorptie verminderd met daling in de serumconcentratie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens van adequaat dieronderzoek over de effecten van cyanocobalamine op de vruchtbaarheid of de reproductieprestaties (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cyanocobalamine bij zwangere vrouwen. Nochtans hebben zij meer behoefte aan vitamine B12.

Dieronderzoek heeft teratogene effecten aangetoond na dagelijkse blootstelling tijdens de hele organogenese (zie rubriek 5.3).
Cyanocobalamine passeert de placentabarrière. Tijdens de zwangerschap wordt het geneesmiddel enkel toegediend als de potentiële voordelen groter zijn dan de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding
Vitamine B12 wordt uitgescheiden in de moedermelk.
Het effect van cyanocobalamine op zuigelingen is onbekend. Er dient beslist te worden om de borstvoeding te onderbreken hetzij de behandeling met vitamine B12 te onderbreken of er zich van te onthouden, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de moeder.

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

Vitamine B12 heeft geen enkele invloed op het vermogen om een voertuig te besturen of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Sommige bijwerkingen worden alleen na een parenterale toediening opgemerkt: pijn op de injectieplaats, pruritus, urticaria, voorbijgaande diarree, anafylactische shock.

Bijwerkingen van cyanocobalamine worden hieronder voorgesteld en zijn ingedeeld per orgaansysteem en naargelang hun frequentie. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel: Bekende bijwerkingen

Orgaan	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie: pruritus, urticaria, eczeem, erytheem, oedeem die ernstig kan zijn	Niet bekend
	Anafylactische schok	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Voorbijgaande diarree	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Rode verkleuring van de urine (overeenkomend met de urinaire uitscheiding van vitamine B12)	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats	Niet bekend

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
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Vitamine B12 is een in water oplosbare vitamine die het overtollige uitscheidt via de urine en de gal. Er hoeft dus niet te worden gevreesd voor overdosering.
In geval van een anafylactische schok, wat erg zeldzaam is, behandelen met adreno-mimetica en injecteerbare corticoïden.
Er waren geen gevallen van acute of chronische intoxicatie (overdosering) gemeld.
Indien te hoge dosissen worden toegediend, de behandeling stopzetten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine
ATC-code: B03BA

Vitamine B12 speelt een essentiële rol in de DNA-synthese. Zij is dus onontbeerlijk voor alle weefsels waarvan de cellen zich snel vermenigvuldigen (hematopoïetisch weefsel, dunne darm, baarmoeder …). Een tekort aan vitamine B12 (meestal te wijten aan resorptiestoornissen maar ook aan een streng vegetarisch dieet) kan macrocytaire anemie en neurologische stoornissen veroorzaken, met name pernicieuze anemie. Het kan gepaard gaan met demyelinisatie waarbij de zenuwweefsels aftakelen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vitamine B12 is onderworpen aan een enterohepatische cyclus; ze wordt grotendeels uitgescheiden in de gal en voor twee derde gereabsorbeerd in de darm, of voor drie vierden bij patiënten met een intrinsieke factor. Als vitamine B12 in een hoge dosis wordt geïnjecteerd, wordt ze grotendeels uitgescheiden via de urine door glomerulaire filtratie, in een verhouding van 50 à 70 % in de eerste 18 uur, afhankelijk van de reservetoestand.
Bij intramusculaire of subcutane injectie is de resorptie traag en garandeert ze aanhoudende bloedconcentraties, een hoge fixatie in het serum en de weefsels, vooral ter hoogte van het leverparenchym.
Bij intraveneuze injectie verloopt de resorptie sneller en bedraagt het verlies in de urine ongeveer 90%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit.

Toxiciteit bij de ontwikkeling van de foetus, meerbepaald teratogeniciteit, waargenomen werd bij de rat en het konijn bij dagelijks toegediende dosissen van 150 mg/kg en meer, tijdens de hele duur van de organogenese.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid noch over de peri- en postnatale ontwikkeling.
Het kankerverwekkende potentieel van cyanocobalamine werd niet geëvalueerd.

Door zijn farmacologische inwerking op de DNA-synthese is cyanocobalamine echter essentieel voor de celvermenigvuldiging. Het zou daardoor een nadelig effect kunnen hebben op de groei van reeds bestaande neoplastische weefsels (maligne tumoren met een snelle celvermenigvuldiging).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride.
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen type I van 1 ml, verpakt in dozen van 1, 3, 10 ampullen en 100 ampullen (voor gebruik in ziekenhuizen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Na de infusieprocedure moeten alle hoeveelheden geneesmiddelenoplossing evenals het infusiemateriaal dat deze bevat, worden verwijderd overeenkomstig de geldende reglementering.
- Bij injectie moet VITAMINE B12 STEROP 1mg/1ml worden genomen volgens de good practices zo aseptisch mogelijk met een steriele spuit en onmiddellijk na opening van de ampul. Vervolgens moet de geneesmiddeloplossing onmiddellijk worden toegediend. Elke niet-gebruikte of resterende oplossing moet verwijderd worden volgens de aanbevelingen van good practices.
- In geval van infusie moeten de geneesmiddelenoplossing en het infusiemateriaal tijdens de hele duur van de infusie aseptisch worden gehouden, dit volgens de aanbevelingen van good practices. Het is een goed ziekenhuispraktijk om elke bereide geneesmiddeloplossing binnen de 24 uur te gebruiken.
- VITAMINE B12 STEROP 1mg/1ml bevat geen antimicrobiële bewaarstoffen en kan de groei van micro-organismen niet verhinderen. De geneesmiddelenoplossing en elke spuit die deze oplossing bevat zijn bestemd voor éénmalig en individueel gebruik.

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

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

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

BE428653

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/10/2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2018
Goedkeuringsdatum: 02/2020