

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 2 ml 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 is: geassocieerd met een malabsorptiesyndroom, een voedseltekort, een gastrectomie, een ileo-ectomie, of een blinde lis syndroom.
- Secundaire neuropathieën, te wijten aan een tekort aan vitamine B12.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Adolescenten en volwassenen

- Bij pernicieuze anemie is de 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.
- Bij de behandeling van neurologische symptomen wordt een intramusculair toegediende aanbevolen dosis van 1 tot 2 mg en tot 5 mg per dag of elke 2 dagen voorgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Gelijkaardige doses als deze bij volwassenen mogen toegediend worden.

#### 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 2 mg per dag naargelang het tekort, is even doeltreffend als de intramusculaire toediening.

Voor de orale toediening moet een ampul HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml verdund worden in 100 ml water en moeten de innamen gespreid worden over 5 dagen (tenzij anders geadviseerd door de specialist). De oplossing koel bewaren.

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

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de cobalaminen (vitaminen B12 en verwante stoffen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Anemie van een onbepaalde etiologie: Vitamine B12 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 B12 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 eczemapatiënten 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 B12; een onaangepaste toediening kan de symptomen van pernicieuze anemie maskeren terwijl de neurologische laesies blijven verergeren.
- 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.

#### Nieraandoeningen

Oxalaatkristallen zijn waargenomen in de urine van gezonde vrijwilligers die hydroxocobalamine toegediend kregen.

#### Beïnvloeding van de beoordeling van brandwonden

Vanwege de dieprode kleur van hydroxocobalamine is het mogelijk dat het een rode verkleuring van de huid veroorzaakt waardoor het de beoordeling van brandwonden kan beïnvloeden.

Huidlaesies, oedeem en pijn wijzen echter duidelijk op brandwonden.

#### Interferentie met laboratoriumonderzoeken

De hydroxocobalamine blijft enkele dagen in het lichaam aanhouden. Daarom kan de donkerrode kleur van de moleculen 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.

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.

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

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

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

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

- Antibiotica: ze kunnen interfereren met de microbiologische doseermethode van vitamine B12 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 B12 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, indien het echt noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij kans op overlijden van de patiënt of bij afwezigheid van een alternatieve behandeling.

Zwangere vrouwen die behandeld worden met HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml moeten zorgvuldig medisch gevolgd worden.

##### 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 mogelijke bijwerkingen, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld.

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).

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

| <b>Orgaansysteem</b>                                      | <b>Bijwerkingen</b>  | <b>Frequentie</b> |
|---|--|-------------------|
| Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd        | Progressie bij hoge doses.   | Niet bekend       |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Een daling in het percentage lymfocyten.   | Niet bekend       |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Anafylactische reactie (een hoge dosis is een bevorderende factor).  | Zeer zeldzaam     |
|   | Allergische reacties waaronder angioneurotisch oedeem, huiduitslag, urticaria en pruritus.   | Niet bekend       |
| Psychische stoornissen                                    | Rusteloosheid.   | Niet bekend       |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Geheugenstoornis, duizeligheid.  | Niet bekend       |
| Oogaandoeningen   | Zwelling, irritatie, roodheid.   | Niet bekend       |
| Hartaandoeningen  | Ventriculaire extrasystolen.   | Niet bekend       |
| Bloedvataandoeningen                                      | Een stijging van de bloeddruk van voorbijgaande aard die gewoonlijk binnen enkele uren weer verdwijnt, opvliegers.   | Niet bekend       |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Pleura-effusie, dyspnoe, een beklemd gevoel op de keel, droge keel, borstklachten.   | Niet bekend       |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Buikklachten, dyspepsie, diarree, braken, misselijkheid, dysfagie.   | Niet bekend       |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Acne (hoge doses)*   | Zeldzaam          |
|   | Reversibele rode verkleuring van de huid en slijmvlies: de meeste patiënten ervaren dit maximaal 15 dagen na toediening van HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml. Pustuleuze huiduitslag, die verscheidene weken kan aanhouden en voornamelijk het gezicht en de hals betreft.  | Niet bekend       |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | Aanwezigheid van calciumoxalaatkristallen in de urine (zie rubriek 4.4).<br>Chromaturie: bij alle patiënten doet zich gedurende de eerste drie dagen na toediening een duidelijk waarneembare donkerrode verkleuring van de urine voor. De urineverkleuring kan maximaal 35 dagen na toediening van HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml aanhouden (zie rubriek 4.4). | Niet bekend       |

|   |  |               |
|---|--|---------------|
|   |  |               |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn op de injectieplaats.   | Zeer zeldzaam |
|   | Hoofdpijn, reactie op de injectieplaats, perifeer oedeem.  | Niet bekend   |
| Onderzoeken   | Rode verkleuring van het plasma, wat tot een kunstmatige stijging of daling van de waarden van bepaalde laboratoriumparameters kan leiden (zie rubriek 4.4). | Niet bekend   |

\* 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

|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Galileelaan 5/03<br>1210 BRUSSEL | Postbus 97<br>1000 BRUSSEL Madou |
|----------------------------------|----------------------------------|

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

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

## 4.9 Overdosering

De verwachte bijwerkingen zijn uitbreidingen van de normale bijwerkingen bij therapeutisch gebruik van hydroxocobalamine.

Er zijn doses tot 15 g toegediend zonder dat specifieke dosisgerelateerde bijwerkingen werden gemeld. In geval van overdosering is symptomatische behandeling aangewezen. Hemodialyse kan onder die omstandigheden effectief zijn, maar is alleen geïndiceerd indien er sprake is van een significante hydroxocobalamine-gerelateerde toxiciteit. Door zijn dieprode kleur kan hydroxocobalamine echter de werking van hemodialyseapparaten verstoren (zie rubriek 4.4).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine B12 – middelen bij anemie

ATC-code: B03BA03

Vitamine B12, 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 nucleïnezuuren 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 B12 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 B12 zelf wordt "*extrinsieke factor*" genoemd). In het lichaam wordt vitamine B12 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 B12 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 B12 van diverse etiologieën.
- Een voedseltekort aan vitamine B12 dat gezien kan worden bij vegetariërs of bij ondervoede populaties.
- Bepaalde situaties waar een hogere behoefte is aan vitamine B12, zoals zwangerschap of hyperthyroïdie.

Een vitamine B12-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 B12 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 B12 gaat door de placentabarière.

### *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 blootstellingniveaus 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 injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

Dit product bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en moet direct na het openen van de ampul worden gebruikt.

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

Bewaren beneden 25°C en ter bescherming tegen licht.

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

Glazen ampullen van 2 ml.

Verpakkingen van 3, 5, 10 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

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

gebruiken als ze niet helder is.

Na opening van de ampul moet de oplossing onmiddellijk toegediend worden.

De ampullen zijn bestemd voor éénmalig gebruik. Gooi de ampul en de overblijvende inhoud na gebruik weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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**

03/2023

Goedkeuringsdatum: 04/2023