

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITAMINE B6 STEROP 100mg/2ml oplossing voor injectie

VITAMINE B6 STEROP 250mg/2ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is Pyridoxinehydrochloride (vitamine B6).

Elke ampul van VITAMINE B6 STEROP 100mg/2ml bevat Pyridoxinehydrochloride 100 mg.

Elke ampul van VITAMINE B6 STEROP 250mg/2ml bevat Pyridoxinehydrochloride 250 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Profylaxe en behandeling van bewezen vitamine B6 tekorten die kunnen ontstaan tengevolge van onvolwaardige voeding, een specifieke pathologische toestand of een medicamenteuze behandeling (o.a. met isoniazide, penicillamine en immunosuppressiva).
- Pyridoxine-afhankelijke syndromen (erfelijke stoornissen zoals homocystinurie, cystathioninurie, primaire hyperoxalurie, xanthureenacidurie, pyridoxine-afhankelijke convulsies bij kinderen, sommige genetische sideroblastaire anemieën).
- De intraveneuze toediening van vitamine B6 blijkt doeltreffend te zijn voor de behandeling van de acute intoxicatieverschijnselen door isoniazide, in het bijzonder convulsies, acidose en coma. Vitamine B6 werd ook gebruikt als aanvullende maatregel bij de behandeling van acute intoxicaties door cycloserine, hydrazine en Gyromitra (zwam waarvan de toxines methylhydrazine vrijgeven).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij volwassenen

De IV of IM vitamine B6 posologieën volgens indicaties zijn de volgende :

- Vitamine B6 tekorten :
De aanbevolen dosis bedraagt 5 tot 25 mg/dag IM of IV gedurende drie weken, gevolgd door een onderhoudsdosis van 1,5 tot 5 mg/dag (in de mate van het mogelijke, bij oraal gebruik).
- Pyridoxine-afhankelijke syndromen :
Ongeacht de toedieningsweg: 10 tot 250 mg/dag. Bij sommige patiënten kunnen hogere dosissen (tot 600 mg/dag) vereist zijn.
Indien de patiënt op de behandeling reageert, kan ze voortgezet worden met 30 mg/dag (bij voorkeur bij oraal gebruik).
- Aanvullende maatregel bij de behandeling van acute intoxicatieverschijnselen:

Voor de behandeling van convulsies en/of coma tengevolge van een acute isoniazide-intoxicatie wordt gewoonlijk een dosis vitamine B6 toegediend equivalent aan de hoeveelheid ingenomen isoniazide, indien nodig gelijktijdig met andere anticonvulsiva. Gewoonlijk wordt 1 tot 4 g vitamine B6 IV toegediend, gevolgd door 1 g IM om de 30 minuten, tot de volledige dosis toegediend is.

Voor de behandeling van een cycloserine-overdosering, wordt een dagelijkse dosis van 300 mg vitamine B6 aanbevolen.

Voor de behandeling van een acute hydrazine-intoxicatie, wordt een dagelijkse dosis van 25 mg/kg vitamine B6 aanbevolen. Een derde van deze dosis wordt IM toegediend, de rest via IV infusie (na verdunning in NaCl 0,9%) in drie uur.

Voor de behandeling van neurologische effecten door inname van Gyromitra (zwam waarvan de toxines methylhydrazine vrijgeven) wordt gesuggereerd 25 mg/kg vitamine B6 via infusie (na verdunning in NaCl 0,9%) toe te dienen in 15 tot 30 minuten en indien nodig deze dosis te herhalen tot een maximale cumulatieve dosis van 15 tot 20 g per dag. In geval van concomitante toediening van diazepam kunnen lagere dosissen vitamine B6 doeltreffend zijn om de convulsies onder controle te houden.

Dosering bij pediatrische patiënten

- Pyridoxine-afhankelijke syndromen :
Bij kinderen bedraagt de aanbevolen dosis vitamine B6 voor de behandeling van pyridoxine-afhankelijke syndromen 10 tot 250 mg/dag IM of IV (in de mate van het mogelijke, bij oraal gebruik).
Bij jonge kinderen bedraagt de aanbevolen dosis 2 tot 15 mg/dag IM of IV.

Voor de dringende behandeling van pyridoxine-afhankelijke convulsies bij kinderen (deze convulsies zijn zeldzaam maar te verwachten bij kinderen met anders onbehandelbare convulsies), werden IV dosissen vitamine B6 aanbevolen van 100 tot 200mg, maar ze zijn niet aan te bevelen omwille van het risico van ademhalingsdepressie bij de zuigeling. In geval van een aangetoonde klinische respons, dient de voorkeur gegeven te worden aan orale toediening (dosissen van 2 tot 200 mg/dag).

N. B.: Gezien het risico van diepe sedatie, moet alle reanimatie-apparatuur gemakkelijk bereikbaar zijn wanneer pyridoxine toegediend wordt bij het diagnosticeren of behandelen van convulsies bij zuigelingen.

- Vitamine B6 tekorten :

Normaal volstaat de voedseltoevoer om aan de vitaminebehoefte te voldoen.

Indien echter een vermoeden bestaat van een “algemeen vitaminetekort”, is het wenselijk een vitaminecomplex voor te schrijven, maar vooral het dieet aan te passen.

Een vitamine B6 monotherapie is dus alleen aangewezen in uitzonderlijke gevallen van specifieke tekorten.

In deze gevallen bedraagt de aanbevolen dosis vitamine B6 bij kinderen 5 tot 25 mg/dag, bij voorkeur via orale toediening, gedurende drie weken, gevolgd door een onderhoudsdosis van 1,5 tot 2,5 mg/dag, in de vorm van een multivitaminenpreparaat.

Toediening via IV of IM weg is echter ook toegestaan.

Wijze van toediening

Er is geen duidelijke indicatie voor een IV of IM toediening van vitamine B6 bij volwassenen.

Voor de behandeling van de pyridoxine-afhankelijke syndromen en vitamine B6 tekorten (veroorzaakt door bepaalde geneesmiddelen en andere tekorten) dient de voorkeur gegeven te worden aan toediening via orale weg.

Toediening via IV of IM gebruik is echter ook toegestaan.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor vitamine B6 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Combinatie met levodopa **alleen**: Pyridoxine remt de werking van levodopa wanneer gebruikt zonder remmer van het perifere dopadecarboxylase. Zonder remmer van het dopacacboxylase dient de toevoer van pyridoxine vermeden te worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Gezien het risico van diepe sedatie, moet alle reanimatie-apparatuur gemakkelijk bereikbaar zijn wanneer pyridoxine toegediend wordt bij het diagnosticeren of behandelen van convulsies bij zuigelingen.
- Bij langdurige toediening en/of hoge doseringen van pyridoxine kunnen ernstige sensorische en sensomotorische perifere polyneuropathie optreden (zie rubrieken 4.8 en 4.9).
- Niet gebruiken als de oplossing niet helder is.
- VITAMINE B6 STEROP bevat geen antibacteriële bewaarmiddelen en kan daardoor de groei van micro-organismen niet verhinderen.
- Deze medicamenteuze oplossing, en elke spuit die deze medicamenteuze oplossing bevat, zijn bedoeld voor eenmalig en individueel gebruik.
- Er bestaat in het algemeen een risico van irritatie of van necrose op de plaats van de injectie of van tromboflebitis in geval van te snelle toediening of bij injectie van een te groot volume. Om het risico van tromboflebitis te verminderen, is het aanbevolen om de 24 uur een andere toedieningsplaats te kiezen.
- Bij toediening van grote volumes vloeistoffen is het belangrijk het ionenevenwicht geregeld te controleren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Sommige geneesmiddelen kunnen anemie of perifere neuritis veroorzaken door te handelen als antagonist van vitamine B6 of door zijn renale uitscheiding te verhogen. Het kan dus aanbevolen zijn de toevoer van vitamine B6 te verhogen bij patiënten die met dergelijke geneesmiddelen behandeld worden. Het betreft de volgende stoffen: immunosuppressiva, isoniazide, penicillamine, orale contraceptiva.
- De gelijktijdige toediening van pyridoxine, zelfs in lage dosissen (± 5 mg) en Levodopa **alleen** versnelt de perifere decarboxylatie van Levodopa. Deze combinatie is dus gecontra-indiceerd zonder gelijktijdige toediening van een remmer van het dopadecarboxylase.
- Serumspiegels van fenobarbital en fenytoïne kunnen verlaagd worden bij gelijktijdige toediening van pyridoxine.

Samenvatting van de kenmerken van het product

- Urobilinogeen: pyridoxine kan vals positieve resultaten meebrengen in de urine spottest met het Ehrlich reagens.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De teratogeniteit bij dieren werd niet onderzocht.

Pyridoxine (vitamine B6) passeert de placentabarrière, en de plasmaspiegel bij de foetus is 5 maal hoger dan die van de moeder.

Er werden bij de mens geen schadelijke effecten gemeld bij inname van normale aanbevolen dagelijkse dosissen. Blootstelling aan hoge dosissen pyridoxine in utero kunnen bij de zuigeling echter een afhankelijkheidssyndroom (met convulsies) doen ontstaan.

Borstvoeding

Vitamine B6 wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Er werden bij de mens evenwel geen schadelijke effecten gemeld bij inname van normale aanbevolen dagelijkse dosissen.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Endocriene aandoeningen:

Na orale inname van pyridoxine werd een daling van de lactatie gemeld.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Het gebruik van hoge dosissen pyridoxine (500 tot 1500 mg per dag) veroorzaakte een daling van de foliumzuurspiegels in het serum bij patiënten met homocystinurie.

Er werden ook verhoogde SGOT-spiegels gemeld.

[SGOT= “serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase”, een enzym dat normaal aanwezig is in de lever- en hartcellen en vrijgegeven wordt in het bloed wanneer deze organen (lever en hart) beschadigd zijn].

Psychische stoornissen:

Na een orale behandeling met pyridoxine werden ook geheugenverlies en slapeloosheid gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen:

De chronische toediening van hoge dosissen vitamine B6 werd geassocieerd met neurologische bijwerkingen (neuropathie, diepe sedatie, hypotonie en convulsies).

Recentere rapporten melden echter ook gevallen van neuropathie (met paresthesie en verminderde proprioceptie) bij lagere dosissen (50 tot 500 mg per dag).

In het algemeen houden de symptomen van neuropathie aan na beëindiging van de behandeling.

N. B. :Gezien het risico van diepe sedatie, moet alle reanimatie-apparatuur gemakkelijk bereikbaar zijn wanneer pyridoxine toegediend wordt bij het diagnosticeren of behandelen van convulsies bij zuigelingen.

Samenvatting van de kenmerken van het product

Er werden gevallen van slaperigheid gemeld bij gevoelige personen behandeld met dosissen niet hoger dan 5 mg per dag.

Er werd ook melding gemaakt van hoofdpijn.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Manifestaties van ademnood zoals dyspneu en apneu die soms ademhalingsbijstand vereisen, geassocieerd met diepe sedatie en hypotonie werden gemeld na orale of parenterale toediening van pyridoxine bij sommige kinderen met pyridoxine-afhankelijke convulsies. Volgens sommige hypothesen zou pyridoxine directe sedatieve effecten hebben.

Daarom is het aanbevolen alle reanimatie-apparatuur bij de hand te hebben wanneer pyridoxine toegediend wordt bij het diagnosticeren of behandelen van convulsies bij zuigelingen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Bij therapeutische dosissen werd misselijkheid gemeld en bij hoge dosissen braken, abdominale pijn en anorexie.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Fotogevoeligheid en andere allergische reacties: Een geval van fotogevoeligheid, dat zich manifesteerde in de vorm van bulleuze en vesiculaire letsels, werd gemeld bij een patiënt die een perifere neuropathie ontwikkelde na misbruik van pyridoxine.

Bovendien werd een geval van rosacea fulminans van wangen, kin en hals, gekenmerkt door talrijke samenvloeiende knobbeltjes, papels, pustels, en seborroe, gemeld bij een vrouw na twee weken inname van een vitamine B supplement met een hoge dosis vitamine B6 (4000% van de aanbevolen opname uit de voeding).

Lokale effecten: Na SC of IM toediening van pyridoxine kan een branderig of prikkelend gevoel ontstaan ter hoogte van de injectieplaats.

Andere bijwerkingen:

Ontwenningssyndroom: Voorbijgaande ontwenningverschijnselen (zenuwachtigheid, beven, afwijkingen op electrocardiogram) werden beschreven bij 3 mannelijke volwassen patiënten op 8, na beëindiging van de inname van 200 mg vitamine B6 per dag gedurende 33 dagen. Deze vaststellingen werden echter niet bevestigd door andere studies.

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 / www.famhp.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De dagelijkse vitamine B6 behoeften zijn:

Leeftijd	Dagelijkse Vitamine B6 behoeften
0 – 12 maand	0,4 mg
1 – 3 jaar	0,7 mg
4 – 6 jaar	0,9 mg
7 – 10 jaar	1,1 mg
11 – 14 jaar	jongens: 1,3 mg – meisjes: 1,1 mg
15 – 18 jaar	jongens: 1,5 mg – meisjes: 1,1 mg
Volwassenen man	2,0 mg
Volwassenen vrouw	1,8 mg
60-plussers	mannen: 2,0 mg – vrouwen: 1,8 mg
Zwangerschap	1,9 mg
Borstvoeding	2,0 mg

Symptomen

a) Acute intoxicatie:

De toxische dosis vitamine B6 bij de mens is niet bekend.

Terwijl de therapeutische plasmawaarden variëren van 3,6 tot 18 nanogram per ml, waren bij 40 tot 60% van de patiënten met symptomen van perifere neuropathie de vitamine B6 plasmawaarden hoger dan 18 nanogram per ml.

Reversibele neuropathie werd gemeld bij een patiënt die IV 140 mg/kg vitamine B6 kreeg, terwijl in andere gevallen, dosissen tot 357 mg/kg goed verdragen werden.

Bovendien ontwikkelden twee patiënten die gedurende 3 dagen IV meer dan 2g/kg vitamine B6 kregen ernstige sensorische neuropathie, zwakte, en een disfunctie van het autonoom zenuwstelsel (met ileus, en acute urineretentie), sommige neurologische symptomen waren irreversibel.

b) Chronische intoxicatie:

Er werden zes gevallen van neuropathie gemeld bij patiënten die gedurende 8 maanden tot 8 jaar dagelijks 75 tot 500 mg vitamine B6 genomen hadden.

Er werden ook tekenen of symptomen van neurotoxiciteit gemeld bij 22 patiënten die gedurende 1 tot 6 jaar behandeld werden met 250 tot 500 mg/dag.

Een ander anekdotisch rapport meldde geen toxische effecten bij 6 oudere patiënten die gedurende 1 jaar behandeld werden met 225 mg vitamine B6 per dag.

Bovendien werd één geval van acute sensorische neuropathie, gaande van wankel gang en stramme voeten tot stramme en zware handen, gemeld na inname van hoge dosissen vitamine B6 (2 tot 6 g per dag) gedurende meerdere maanden. Deze toestand bleek reversibel te zijn na beëindiging van de inname, hoewel een residuele zwakte waargenomen werd.

Behandeling

De eerste maatregel in geval van een vitamine B6 overdosering bestaat in de onmiddellijke beëindiging van de behandeling.

Vervolgens zal de behandeling van de overdosering hoofdzakelijk bestaan uit een onderhoudsbehandeling.

Er bestaat geen antidotum ter voorkoming of behandeling van sensorische neuropathie door een ernstige vitamine B6 intoxicatie.

Het herstel verloopt langzaam (van maanden tot jaren).

Bij patiënten met neurologische tekenen of symptomen zijn nauwkeurig toezicht en neurologische stimulatie aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : vitamine (Wateroplosbare vitamine)

ATC-code : A11H-A02

In de natuur komt vitamine B6 voor in de vorm van pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine, die in vivo omgezet worden in actieve co-enzymen: Pyridoxal-5-fosfaat en pyridoxaminefosfaat.

Vitamine B6 speelt een belangrijke rol in een aantal enzymatische reacties, waaronder het metabolisme van aminozuren en koolhydraten, door het vergemakkelijken en versnellen van de hepatische neoglycogenese.

Ze neemt deel aan de niet-oxidatieve afbraakreacties van aminozuren, en intervenueert in de dehydrogeneringsreacties, die verzadigde vetzuren omzetten in niet-verzadigde vetzuren (linol- en linoleenzuur).

Ze intervenueert ook in de vorming van de myelineschede die de zenuwcellen omhult, en nodig is voor de synthese van de GABA neurotransmitter (gamma-aminoboterzuur) en 5-hydroxytryptamine (6-HT).

Ze is nodig voor de vorming van porfirische componenten, bestanddelen van hemoglobine en bevorderen de opneming van ijzer in haem.

Ze is betrokken bij de vorming en het metabolisme van tryptofaan, en de omzetting ervan in nicotinezuur. Een pyridoxinetekort kan dus berusten op een nicotinamidetekort.

En aangezien pyridoxine intervenueert in het metabolisme van tryptofaan, zal een tekort een accumulatie en urinaire excretie van xanthureenzuur veroorzaken (een intermediaire metaboliet van tryptofaan), en een vermindering van de glutamaat-oxaalacetaat-transaminase in de erythrocyten. Deze effecten kunnen dienst doen als indicatoren bij het diagnosticeren van een pyridoxinetekort.

De totale vitamine B6 lichaamsreserves worden geschat op 16 tot 25 mg.

Bij volwassenen treft een pyridoxinetekort vooral de perifere zenuwen, de huid, de slijmvliesweefsels en het hematopoïetisch systeem. Bij kinderen wordt vooral het centraal zenuwstelsel getroffen. De toediening van pyridoxine kan deze symptomen volledig omkeren.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale toediening wordt pyridoxine snel geabsorbeerd in het maagdarmkanaal, en vervolgens omgezet in fysiologisch actieve metabolieten, pyridoxal en zijn fosfaatderivaat alsook pyridoxamine en zijn fosfaatderivaat. Deze gastro-intestinale absorptie kan echter verlaagd zijn bij patiënten met een malabsorptiesyndroom of die een maagresectie ondergaan hebben.

Distributie

Bij de mens bedraagt het steady state distributievolume van vitamine B6 tussen 0,07 en 0,17 liter per kilo.

Dit distributievolume vermindert in geval van een aanvullende pyridoxinetoevoer. Dit suggereert een verzadiging van de bindings- en opslagplaatsen, en een niet-lineaire kinetiek bij hogere dosissen.

Pyridoxine wordt hoofdzakelijk opgeslagen in de lever, en in mindere mate in de spieren en hersenen.

Samenvatting van de kenmerken van het product

Pyridoxine bindt zich niet aan plasma-eiwitten, in tegenstelling tot pyridoxalfosfaat dat zich volledig bindt.

Vitamine B6 passeert de placentabarière, en de plasmaspiegel bij de foetus is 5 maal hoger dan die van de moeder.

Bovendien wordt vitamine B6 in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie en eliminatie

De biologische pyridoxinehalfwaardetijd bedraagt 15 tot 20 dagen. In de lever wordt pyridoxine geoxideerd in 4-pyridoxinezuur dat in de urine uitgescheiden wordt.

Na orale toediening wordt de piek in de urine bereikt na 2 tot 5 uur.

Na intraveneuze toediening wordt tot 93% van de dosis uitgescheiden in de urine, minder dan 3% in de feces en ongeveer 2% in de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens niet bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij afwezigheid van verenigbaarheidsstudies, mag dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen ingenomen worden.

Volgens de literatuur is pyridoxine onverenigbaar met alkalische oplossingen, zouten, ijzer en oxiderende stoffen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Pyridoxinehydrochloride is inderdaad fotogevoelig en breekt langzaam af wanneer blootgesteld aan licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen type I van 2 ml, verpakt in dozen van 3, 10 ampullen en van 100 ampullen (voor hospitaalgebruik).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Samenvatting van de kenmerken van het product

- Vóór toediening moet Vitamine B6 STEROP volgens de regels van de goede klinische praktijk, op een zo aseptisch mogelijke manier en onmiddellijk na openen van de ampul opgezogen worden in een steriele injectiespuit. Vervolgens moet de opgezogen of bereide medicamenteuze oplossing onmiddellijk toegediend worden. Niet-gebruikte of resterende medicamenteuze oplossing moet verwijderd worden conform de aanbevelingen van de goede klinische praktijk.
- De medicamenteuze oplossing en het infusiemateriaal moeten in aseptische omstandigheden bewaard worden tijdens de hele duur van de infusie, conform de aanbevelingen van goede klinische praktijk. Conform de goede klinische praktijk moet bereide medicamenteuze oplossing bestemd voor parenteraal gebruik binnen de 24 uur gebruikt worden.
- Aan het einde van de infusieprocedure moet de rest van de niet-gebruikte medicamenteuze oplossing alsook het infusiemateriaal dat deze oplossing bevat, verwijderd worden conform de geldende reglementering.

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

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

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

VITAMINE B6 STEROP 100mg/2ml : BE271713

VITAMINE B6 STEROP 250mg/2ml : BE271722

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/04/2005

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2020

Goedkeuringsdatum: 05/2020