

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxocobalamin G.L. Pharma 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 1 ml ampull innehåller 1,04 mg hydroxokobalaminacetat motsvarande 1 mg hydroxokobalamin (vitamin B12).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Röd, klar lösning
pH 4,3 till 4,7

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Perniciös anemi, och andra tillstånd med brist på vitamin B12 där oral supplementering inte bedöms vara tillräcklig eller lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Akutbehandling
Vid svåra akuta fall med fastställd eller misstänkt neuropati, då snabb påfyllning av B12-depåerna är nödvändig, kan 1 ampull Hydroxocobalamin G.L. Pharma ges intramuskulärt eller subkutant varje eller varannan dag under 1-2 veckor eller tills blodvärdena normaliserats.

Vid svåra akuta fall utan neuropati ges 1 ampull varannan dag, upp till 5 gånger totalt.

- Underhållsbehandling
Vanligen 1 ampull subkutant eller intramuskulärt varje till var tredje månad.

Administreringsätt

Intramuskulär eller subkutan användning.

Behandlingstid

Beroende på orsaken till sjukdomen kan upp till livslång behandling vara nödvändig.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hydroxocobalamin ska om möjligt inte ges till patienter med misstänkt vitamin B12-brist utan att först bekräfta diagnosen.

Frekvent användning av vitamin B12 kan maskera folatbrist. Därför bör försiktighet iakttas vid behandling av anemi i de fall där det inte har fastställts att detta orsakas av vitamin B12-brist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kloramfenikol kan antagonisera den hematopoetiska effekten av vitamin B12. Den blodbildande effekten hos dessa patienter bör övervakas.

Orala preventivmedel kan minska nivåerna av vitamin B12 i serum.

De flesta antibiotika ger falska resultat av mikrobiologiska blodprov för bestämning av folsyra och vitamin B12.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga risker vid användning under graviditet förväntas eftersom systemisk exponering av hydroxocobalamin är försumbar.

Amning

Hydroxocobalamin metaboliter utsöndras i modersmjölk, men vid terapeutiska doser av Hydroxocobalamin G.L. Pharma förväntas inga effekter hos ammande nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Inga kända risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxocobalamin G.L. Pharma har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Allergiska överkänslighetsreaktioner, inklusive hudreaktioner, bronkospasm, ödem, angioödem, anafylaxi.
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Tremor Huvudvärk Parestesi
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Arytmier (sekundärt till hypokalemi)
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Diarre Illamående Kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Akneiform dermatit Bullösa utslag
	Ingen känd frekvens	Erytem

		Urticaria Klåda Utslag
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	<u>Kromatouri</u> <u>Oxalatnefropati</u>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Reaktioner vid injektionsstället såsom förhårdnad, smärta, svullnad eller nekros. Feber Frossa Värmevallning Yrsel Obehag

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten är låg. Överdoser ger i allmänhet inga symtom och symptomatisk behandling av överdosering bör endast krävas i undantagsfall.

Symtom

Inga symtom på överdosering har fastställts.

Behandling

Symtomatisk behandling endast under exceptionella omständigheter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin B12 (cyanokobalamin och analoger), ATC-kod: B03BA03

Vitamin B12 är essentiellt hos människa och deltar i två viktiga enzymreaktioner. Vid den ena reaktionen är deoxyadenosylkobalamin co-faktor för omvandlingen av metylmalonyl-CoA till succinyl-CoA via enzymet metylmalonyl-CoA mutas. Vid B12-brist kan denna omvandling ej ske och substratet metylmalonyl-CoA ansamlas, vilket resulterar i att metaboliten metylmalonsyra ackumuleras och att abnorma fettsyror syntetiseras och ansamlas i cellmembranerna bl a i CNS.

Vid den andra reaktionen behövs metylkobalamin när 5-metyl-tetrahydrofolat omvandlas till tetrahydrofolat och homocystein till metionin av enzymet metioninsyntetas (5-metyl-tetrahydrofolathomocystein metyltransferas). Vid B12-brist ackumuleras 5-metyltetrahydrofolat ("metyl-folatfällan") och homocystein. Detta leder till brist på folat co-faktorer nödvändiga för DNA syntesen. Bestämningen av metylmalonsyra och homocystein kan användas vid undersökning och diagnos av vitamin B12 och folsyrabrist.

Vitamin B12 har visats normalisera förhöjda metylmalonsyra-nivåer. Studier har även visat att vitamin B12 i kombination med folsyra normaliserar förhöjda homocysteinvärden. Höga homocysteinvärden har visats vara en av andra faktorer oberoende riskfaktor för bl a hjärt-kärlsjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter parenteral administrering av hydroxokobalamin nås plasmanivåer snabbt. Efter intramuskulära injektioner når vitamin B12 de högsta nivåerna inom den första timmen. Hos friska individer och hos patienter med vitamin B12-brist ger intramuskulär administrering av hydroxokobalamin en mer ihållande ökning av kobalaminkoncentration i serum och mindre kortvarig urinutsöndring av kobalamin än en liknande dos av cyanokobalamin. Dessutom absorberas hydroxokobalamin långsammare från injektionsstället än cyanokobalamin.

Efter intramuskulär administrering uppskattas C_{max} för hydroxokobalamin till 22-72 nmol/L och T_{max} vid 60-480 minuter. Vitaminets stora lagring och långa biologiska halveringstid (350-400 dagar hos människor) ger ett avsevärt skydd mot perioder av brist. Det finns inga tillgängliga data om relativ biotillgänglighet mellan intramuskulär och subkutan administreringsväg.

Distribution

Vitamin B12 är i stor utsträckning bundet till specifika plasmaproteiner som kallas transkobalaminer. Vitamin B12 distribueras till levern, benmärgen och andra vävnader inklusive moderkakan.

Dessutom har denna förening hittats i cerebrospinalvätskan med koncentrationer korrelerade med de i serum. Vitamin B12 distribueras i mjölken hos ammande kvinnor i koncentrationer som är ungefär lika med moderns vitamin B12-koncentration i blodet. Totala kroppsdepåer av vitamin B12 hos friska individer beräknas variera från 1-11 mg med ett genomsnitt på 5 mg; 50-90 % lagras i levern. Vitamin B12 tros omvandlas till koenzymform i levern och lagras troligen i vävnader i denna form.

Metabolism

När vitamin B12 frisätts från transkobalamin konverteras det till koenzymformer och kopplas till de två kobalaminberoende enzymerna; metioninsyntetas och metylmalonyl-CoA-mutas och konverteras i cellvätskan till metylkobalamin eller i mitokondrien till 5'-deoxyadenosylkobalamin.

Metylkobalamin är en liten del av intracellulär vitamin B12. Metylkobalamin är den huvudsakliga formen av vitamin B12 i plasma och är den form som är reducerad vid vitamin B12-brist.

Eliminering

Vitamin B12 lagras i levern, utsöndras via gallan och genomgår ett omfattande entero-hepatiskt återupptag. Inom 72 timmar efter intramuskulär injektion av 0,5 – 1 mg hydroxokobalamin kan 15-66% av dosen utsöndras i urinen. Renal utsöndring av parenteralt administrerat vitamin ökar med högre doser. Efter intramuskulär administrering behålls maximalt cirka 50 % av de normala förråden av vitamin B12. Ingen skillnad kunde detekteras i mängden B12 som utsöndras efter injektion av 1,5 µg av det märkta vitaminet hos patienter med normal serum B12 halter och de med vitaminbrist.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (vid upprepad dosering), gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat (för pH-justering)
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av klarglas märkta med två färgade ringar, 3 x 1 ml och 5 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hur ampullen öppnas:

1. Lokalisera OPC (one-point-cut), som är märkt på den övre delen av ampullen med en färgad prick och låt den peka uppåt.
2. Se till att ta bort all vätska från toppen av ampullen genom att knacka försiktigt på den.
3. Ta tag med andra handen om toppen av ampullen med tummen på pricken.
4. Bryt halsen på ampullen i riktning bort från dig.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63059

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-29