

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50830	
Hydroxocobalamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 6

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie bevat per ml oplossing 0,5 mg hydroxocobalamine hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat 10,5 mg benzylalcohol per ml oplossing voor injectie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is rood, helder en (nagenoeg) vrij van deeltjes. De pH is 3,8 tot 4,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Profylaxe en therapie van vitamine B₁₂ deficiëntie, die men aantreft bij megaloblastaire (pernicieuze) anemie, al dan niet gepaard gaande met neurologische aandoeningen (perifere bilaterale symmetrische polyneuropathie en gecombineerde strengziekte van het ruggenmerg).
- Megaloblastaire anemie welke veroorzaakt wordt door o.a. maagresectie, atrofisch maagslijmvlies, dunne darmresectie t.g.v. de ziekte van Crohn, en andere aandoeningen die leiden tot slechte enterale resorptie van vitamine B₁₂.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Begin dosering

10 injecties à 1000 microgram, toe te dienen met een interval van minstens drie dagen.

Onderhoudsdosering

1000 microgram eenmaal per 2 maanden of 300 microgram eenmaal per maand.

Dosering bij duidelijke neurologische afwijkingen

1000 microgram een- à tweemaal per week gedurende geruime tijd, bijvoorbeeld 2 jaar. Na langdurige suppletie dient een onderhoudsdosering gegeven te worden, tenzij de oorzaak van de vitamine B₁₂-deficiëntie is verholpen.

Ouderen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50830	
Hydroxocobalamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 6

Er zijn geen specifieke doseerinstructies voor ouderen.

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke doseerinstructies voor patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Echter, voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen; niet langer dan een week gebruiken bij kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Wijze en duur van toediening

De oplossing voor injectie dient intramusculair of diep subcutaan te worden toegediend.

De gewenste duur van de behandeling is afhankelijk van de (waarschijnlijke) oorzaak van de deficiëntie.

Controles van de vitamine B₁₂-spiegel tijdens parenterale vitamine B₁₂-suppletie zijn daarom niet zinvol, aangezien de spiegel altijd zal stijgen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hydroxocobalamine

Indien er sprake is van een anemie, dient de aard en oorzaak van de anemie vastgesteld te worden. Vitamine B₁₂ deficiëntie door megaloblastaire (pernicieuze) anemie, al dan niet gepaard gaande met neurologische aandoeningen, wordt behandeld met vitamine B₁₂.

Benzylalcohol

Dit middel bevat 10,5 mg benzylalcohol per ml oplossing voor injectie.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Dit middel is gecontra-indiceerd bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (zie rubriek 4.3).

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), vanwege een verhoogd risico door accumulatie (zie rubriek 4.2).

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose) (zie rubriek 4.2).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50830	
Hydroxocobalamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 6

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose) bij zwangere en lacterende vrouwen (zie rubriek 4.6).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml oplossing, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale contraceptiva doen de serumspiegel van hydroxocobalamine dalen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Grote hoeveelheden van de hulpstof benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt bij zwangere en lacterende vrouwen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen ongunstige effecten van het gebruik van vitamine B₁₂ bij zwangerschap bekend. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap en/of embryonale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt volgens het voorschrift van de arts.

Borstvoeding

Vitamine B₁₂ kan worden uitgescheiden in de moedermelk.

Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie kan tijdens de periode van lactatie worden gebruikt volgens het voorschrift van de arts.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het farmacodynamisch profiel en bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat hydroxocobalamine een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hydroxocobalamine

Bij de indeling van bijwerkingen zijn de volgende conventies gehanteerd:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Zenuwstelselaandoeningen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50830	
Hydroxocobalamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 6

Vaak: hoofdpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: acne
acneïforme dermatitis

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reacties veroorzaakt door het kobalt (eczeem, exantheem)
anafylactische shock

Niet bekend: allergische reacties (urticaria, pruritus)

Benzylalcohol

Niet bekend: allergische reacties, ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom), accumulatie, met name bij jonge kinderen, personen met een verminderde lever- of nierfunctie en bij zwangere en lacterende vrouwen, en toxiciteit (metabole acidose), met name bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie en bij zwangere en lacterende vrouwen

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosis van wateroplosbare vitamines van het B-complex leidt voor zover bekend niet tot intoxicatieverschijnselen. Bij weefselverzadiging wordt de overmaat via de urine uitgescheiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-anemische preparaten, Vitamine B₁₂ en foliumzuur, ATC-code: B03BA03.

Hydroxocobalamine is één van de in de natuur voorkomende B₁₂-vitamines. Vitamine B₁₂ is een algemene naam voor verbindingen die de biologische activiteit van cyanocobalamine bezitten. Vitamine B₁₂ bestaat uit hydroxocobalamine, adenosylcobalamine (cobamamide) en methylcobalamine. In de natuur en in het lichaam komt vitamine B₁₂ hoofdzakelijk voor als hydroxocobalamine en adenosylcobalamine, en in beperkte mate als methylcobalamine. Vitamine B₁₂ heeft een belangrijke functie bij de nucleïnezuur stofwisseling en daardoor bij de celdeling; in het bijzonder de celdeling in het hematopoëtische systeem. Een tekort aan vitamine B₁₂ kan leiden tot megaloblastaire anemie en ernstige neurologische schade. Hydroxocobalamine wordt gegeven ter behandeling en voorkoming van een vitamine B₁₂ tekort.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/Distributie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50830	
Hydroxocobalamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 6

De actieve absorptie vindt plaats na binding van vitamine B₁₂ aan intrinsic factor (IF), een glycoproteïne afgescheiden door de pariëtale cellen van de maagfundus. Het complex bindt zich, in aanwezigheid van calcium, aan de specifieke receptoren van de dunne darm. Bij de absorptie wordt IF afgesplitst.

Absorptie van vitamine B₁₂ is verminderd bij patiënten met een gebrek aan intrinsic factor, met een malabsorptie syndroom of met een ziekte of afwijking van de darm, of na maagsectie.

Ongeveer 1% van oraal toegediende vitamine B₁₂ wordt passief geabsorbeerd door diffusie. Het geabsorbeerde vitamine B₁₂ wordt, gebonden aan specifieke plasma proteïnen (de transcobalaminen), naar de weefsels getransporteerd.

Hydroxocobalamine wordt sterker aan plasma eiwitten gebonden dan cyanocobalamine, heeft een langere verblijftijd in het lichaam en wordt langzamer uitgescheiden.

Metabolisme/Eliminatie

Hydroxocobalamine reageert in het lichaam met het “vrije” cyanide onder vorming van cyanocobalamine dat snel met de urine wordt uitgescheiden.

Vitamine B₁₂ wordt opgeslagen in de lever, uitgescheiden via de gal en ondergaat een enterohepatische kringloop; een gedeelte van de dosis wordt uitgescheiden in de urine, het meeste ervan in de eerste 8 uur. Uitscheiding via de urine is slechts verantwoordelijk voor een klein deel van de afname van de totale lichaamsvoorraad die uit voedsel wordt verkregen.

Vitamine B₁₂ passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Na intramusculaire injectie van hydroxocobalamine wordt een deel van de dosis binnen 24 uur in de urine uitgescheiden, na een 100 µg dosis wordt 90% in het lichaam opgeslagen en na een 1000 µg dosis 30%, men neemt aan dat deze hoeveelheden voldoende zijn voor een periode van 2 tot 10 maanden.

De totale lichaamsvoorraad van vitamine B₁₂ bedraagt ongeveer 2000 tot 3000 µg, waarvan wordt aangenomen dat deze hoeveelheid voldoende is voor 3 tot 4 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Azijnzuur (E260)
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
Benzylalcohol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50830	
Hydroxocobalamine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 6

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet afgeleverd product: bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Na afleveren is het product gedurende 6 maanden houdbaar bij bewaren beneden 25 °C of tot de op de verpakking vermelde houdbaarheidsdatum bij bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, glazen (Ph.Eur. type I) ampullen à 1 en 2 ml verpakt per 1, 10, 50 en 100 ampullen in een kartonnen of polystyreen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 50830

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992

Datum van laatste verlenging: 31 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.7 en 6.4: 27 juli 2023.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------