

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

VITAMIN B₁₂ ALKALOID 500 mcg/ml rastvor za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za injekciju (1 ampula) sadrži 500 mikrograma cijanokobalamina.

Pomoćne supstance: jedan ml rastvora sadrži 0,014 mg (0,0006 mmol) natrijuma.

Za sastav svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

- Rastvor za injekciju.
- Crveni, bistar rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- *Adisonova (perniciозна) anemija*
- *Prevenција i liječenje nedostatka vitamina B₁₂.*

Nedostatak vitamina B₁₂ može da dovede do makrocitne megaloblastne anemije i mogućeg ireverzibilnog neurološkog oštećenja.

Nedostatak vitamina B₁₂ može se javiti kao rezultat *neadekvatne nutricije* ili *intestinalne malapsorpcije*.

U profilaksi nedostatka vitamina B₁₂ prvo se savjetuje unos vitamina hranom, pa onda suplementacija. U terapiji deficijencije vitamina B₁₂ preporučuje se suplementacija.

- *Dijagnostika*

Šilingov test (u ispitivanju apsorpcije vitamina B₁₂).

4.2. Doziranje i način primjene

Vitamin B₁₂ Alkaloid uglavnom se primjenjuje kao intramuskularna injekcija.

Odrasli i djeca

Adisonova (perniciозна) anemija i druge makrocitne anemije bez neuroloških problema

Za inicijalnu terapiju: 250 mikrograma do 1.000 mikrograma svakog drugog dana, tokom jedne do dvije sedmice, a zatim 250 mikrograma sedmično do normalizovanja krvne slike.

Doza održavanja: 1.000 mikrograma mjesečno.

Adisonova (perniciозна) anemija i druge makrocitne anemije, anemija sa neurološkim komplikacijama

Za inicijalnu terapiju: 1.000 mikrograma cijanokobalamina svakog drugog dana sve do poboljšanja.

Doza održavanja: 1.000 mikrograma mjesečno.

U profilaksi makrocitne anemije kod pacijenata sa nedostatkom vitamina B₁₂ izazvanim gastrektomijom ili sindromima malapsorpcije i striktnim veganstvom: 250 mikrograma - 1.000 mikrograma intramuskularno svakog mjeseca.

Za *Šilingov test* koristi se 1.000 mikrograma intramuskularno.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na cijanokobalamin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka (navedenu u dijelu 6.1).

Cijanokobalamin se ne treba koristiti za terapiju megaloblastne anemije u trudnoći ukoliko nije dijagnostikovana deficijencija vitamina B₁₂.

Leberova bolest (nasljedna atrofija očnog nerva).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Zabilježeni su slučajevi unakrsne preosjetljivosti - lica preosjetljiva na druge kobalamine (koji se prirodno nalaze u hrani) mogu biti osjetljiva i na vitamin B₁₂.

Kod nekih pacijenata sa ranom Leberovom bolešću (hereditarna atrofija n. opticus) može se javiti nagla progresija atrofije optičkog nerva u toku primjene cijanokobalamina i zato je kod ovih pacijenata bolje primijeniti hidroksikobalamin.

Šema doziranja data prethodno je uglavnom zadovoljavajuća, ali se preporučuje redovna analiza krvi (određivanje koncentracije folne kiseline u plazmi, hematokrita i broja retikulocita u plazmi, kao i koncentracije vitamina B₁₂ u plazmi, preporučuje se neposredno prije terapije i između petog i sedmog dana terapije).

Ukoliko pacijent sa megaloblastnom anemijom ne reaguje na cijanokobalamin, treba ispitati metabolizam folata. Doze preko 10 mikrograma mogu izazvati hematološki odgovor kod pacijenata sa deficijencijom folata. Nasumična primjena može maskirati pravu dijagnozu. Neophodno je pratiti hematološko i neurološko stanje pacijenta da bi se obezbijedila adekvatna terapija.

Tokom inicijalne terapije zabilježena je srčana aritmija koja nastaje sekundarno zbog hipokalijemije. Tokom prvih 48 sati terapije treba kontrolisati nivo kalijuma radi pravovremenog otkrivanja ozbiljne hipokalijemije koja može da prouzrokuje iznenadnu smrt. Broj trombocita treba pratiti tokom prvih sedmica upotrebe kod pacijenata sa megaloblastnom anemijom zbog mogućeg nastanka reaktivne trombocitoze.

Terapijski odgovor cijanokobalamina može biti smanjen ako postoji infekcija, nedostatak folne kiseline ili željeza, te renalna bolest i tumori. Postoji rizik od rasta tumora zbog njegovog djelovanja na rast tkiva.

Pacijenti sa pernicioznom anemijom ili nedostatkom vitamina B₁₂ nastalom kao posljedica ireverzibilnih defekata apsorpcije zahtijevaju doživotnu terapiju cijanokobalaminom.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Parenteralna primjena hloramfenikola može da umani efekat cijanokobalamina.

Koncentracija cijanokobalamina u serumu može biti smanjena oralnim kontraceptivima, ali ova interakcija ima mali klinički značaj.

Neomicin, aminosalicilna kiselina, N₂-blokatori i kolhicin mogu da smanje gastrointestinalnu apsorpciju vitamina B₁₂.

Antimetaboliti i većina antibiotika mogu da interferiraju sa mikrobiološkim metodama za određivanje koncentracije vitamina B₁₂ u serumu i eritrocitima i tako daju lažno niske rezultate.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Cijanokobalamin ne treba primjenjivati u terapiji megaloblastne anemije u trudnoći, osim ako nije dijagnostikovana deficijencija vitamina B₁₂.

Cijanokobalamin se izlučuje u majčino mlijeko, ali malo je vjerovatno da štetno djeluje na odojče, pa može biti koristan ukoliko i majka i odojče imaju deficijenciju vitamina B₁₂.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek ne utiče na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Sljedeća neželjena djelovanja su prijavljena i klasifikovana po sistemima:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Reaktivna trombocitoza može se javiti tokom prvih sedmica primjene u terapiji megaloblastne anemije. Hipokalijemija se može pojaviti pri parenteralnoj primjeni cijanokobalamina u terapiji teške megaloblastne anemije, kao rezultat povećane potrebe eritrocita za kalijumom u normalnoj eritropoezi. Nivo kalijuma u serumu treba pratiti tokom prvih 48 sati terapije.

Aritmija i hipokalijemija mogu se javiti na početku parenteralne terapije. Cijanokobalamin može da demaskira znakove policitemije vere. Usljed deficijencije vitamina B₁₂ to može biti suprimirano.

Poremećaji imunološkog sistema

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti, uključujući kožne reakcije (npr. osip, svrab) i izuzetno anafilaksa.

Poremećaji nervnog sistema

Tremor.

Gastrointestinalni poremećaji

Mučnina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Akneiformne erupcije i bulozne erupcije.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Groznica, drhtavica, crvenilo, vrtoglavica, slabost, reakcije nakon injektiranja, uključujući bol nakon uboda, otvrdnuće i nekroza strane nakon uboda.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja terapija nije neophodna.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: Vitamini - vitamin B₁₂ i folna kiselina
ATC code: B03BA01

Cijanokobalamin je oblik vitamina B₁₂. Cijanokobalamin spada u grupu hidrosolubilnih vitamina i neophodan je činilac u mnogim metaboličkim procesima u organizmu. Posebno je važan u sintezi nukleoproteina i mijelina, kao i u reprodukciji i rastu stanica. Njegov nedostatak ima najveće posljedice na krvotvorni sistem. U slučaju indikovane primjene vitamina B₁₂, hematološki odgovor na terapiju je veoma brz. Koštana moždina se vraća u normalu unutar 48 sati. Retikulocitoza počinje drugi ili treći dan i postiže maksimum od petog do desetog dana. Nivo hemoglobina počinje da raste u prvoj sedmici i dostiže fiziološke vrijednosti za jedan do dva mjeseca. Ako ne postoje patološka stanja koja onemogućavaju iskorištavanje vitamina B₁₂, količine koje se unesu hranom mogu zadovoljiti dnevne potrebe. Dugotrajna veganska ishrana takođe dovodi do njegovog deficita, jer vitamin B₁₂ nije zastupljen u povrću. Ima ga u mesu, naročito jetri i bubrezima, ribi, jajima, mlijeku i drugim mliječnim proizvodima. Preporučene dnevne doze vitamina B₁₂ su 2 µg za odrasle žene i muškarce. Tokom trudnoće i laktacije, potrebe su od 2,2 µg do 2,6 µg dnevno. Minimalni dnevni zahtjevi organizma za vitaminom B₁₂ su 1 µg.

Djelovanje vitamina B₁₂ uključuje dvije kobalamin zavisne enzimске reakcije. Prva, 5-metil-tetrahidrofolat homocistein metil-transferaza (metionin sinteza) za koju je koenzim mekobalamin, i druga metil-malonil CoA mutaza za koju je koenzim adenozil-kobalamin. Nakupljanje metil-malonata i propionata oštećuje djelovanje mutaze putem nedostatka kobalamina i vodi abnormalnoj sintezi masnih kiselina. Ugradnja ovih neobičnih masnih kiselina u mijelin, posebno u kičmenu moždinu, može uzrokovati lezije CNS-a. Ova promjena nastaje kao posljedica deficita vitamina B₁₂. Defektna sinteza metionina može smanjiti snabdjevenost adenozil-metioninom, koji je neophodan za metilaciju u nervnom sistemu.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene, cijanokobalamin se brzo i kompletno apsorbira. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za pola sata do dva sata.

Distribucija

Nakon injektiranja, cijanokobalamin se u velikom procentu izlučuje urinom u toku 24 sata. U organizmu se zadržava 55% doze od 100 mikrograma i 15% doze od 1.000 mikrograma. Vitamin B₁₂ se u visokom procentu vezuje za specifične plazma proteine transkobalamine; transkobalamin II je uključen u brzi transport kobalamina u tkiva.

Biotransformacija

Vitamin B₁₂ se deponuje u jetri, izlučuje putem žuči i podliježe ekstenzivnom enterohepatičnom ciklusu.

Eliminacija

Najveći dio primijenjene doze se izluči urinom, uglavnom u prvih osam sati. Urinarna ekskrecija, prema tome, objašnjava malu količinu koja se zadržava u tjelesnim depoima formiranim ishranom. Vitamin B₁₂ prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčinom mlijeku.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Amonijum-sulfat;
Dinatrijum-edetat;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Protein hidrosilaza je inkompatibilna sa cijanokobalaminom.

6.3. Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je bezbojna, staklena CBR FC ampula od 1 ml, hidrolitičke grupe I. Ampule se pakuju u plastične (PVC) uloške, svaki uložak sadrži pet (5) ampula. Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 50 ampula (10 plastičnih uložaka), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Vitamin B12 Alkaloid rastvor za injekciju, 500 mcg/ml: 04-07.3-2-10345/22 od 20.02.2024

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

29.08.2024.godine