

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml solution injectable et buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg d'hydroxocobalamine acétate.

Chaque ml de solution contient 5 mg d'hydroxocobalamine acétate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable et buvable.

Solution limpide, de couleur rouge foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des :

- Anémie de Biermer ou anémie pernicieuse.
- Anémie macrocytaire non biernérienne : associée à un syndrome de malabsorption, une carence alimentaire, une gastrectomie, une iléectomie, ou un syndrome de l'anse stagnante.
- Neuropathies secondaires liées à un déficit en vitamine B12.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adolescents et adultes

- Dans les cas d'anémie pernicieuse, la dose recommandée est de 1 mg, un jour sur deux pendant 1 à 2 semaines, suivie par une dose de 250 microgrammes chaque semaine jusqu'à la normalisation des niveaux dans le sang. Une dose de maintenance de 1 mg d'hydroxocobalamine est suggérée tous les 2 ou 3 mois.
- Quand une déficience en vitamine B12 est irréversible, comme lors d'une gastrectomie totale ou d'une ablation de l'iléon, le traitement à vie est de 1 mg d'hydroxocobalamine tous les 2 à 3 mois.
- Dans le traitement de symptômes neurologiques, la dose recommandée de 1 à 2 mg et jusqu'à 5 mg par jour ou tous les 2 jours est proposée en intramusculaire.

Population pédiatrique

Des doses similaires à celles des adultes peuvent être administrées.

Mode d'administration

- Voie intramusculaire, ou exceptionnellement voie intraveineuse en cas d'urgence médicale, selon les besoins du traitement prescrit au patient.

- Voie orale : l'administration orale de doses élevées de la vitamine B12, de 1 à 2 mg par jour selon les carences, est aussi efficace que l'administration intramusculaire.

Pour l'administration par voie orale, diluer une ampoule d'HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml dans 100 ml d'eau et étaler les prises sur 5 jours (sauf avis contraire du spécialiste). Conserver la solution au frais.

Pour une dose quotidienne de 1 mg, il faut prendre 10 ml de la solution.

Pour une dose quotidienne de 2 mg, il faut prendre 20 ml de la solution.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux cobalamines (vitamines B12 et substances apparentées) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anémie d'étiologie incertaine : La vitamine B12 sera utilisée uniquement en cas d'anémie dont la nature et la cause ont été élucidées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les réactions anaphylactiques sont très rares. Néanmoins, des réactions immunoallergiques ont été signalées après injection de préparations de cobalamines (vitamine B12 et substances apparentées) ; il convient donc d'éviter l'administration importante de ce produit aux patients susceptibles de présenter des réactions allergiques (asthmatiques et eczémateux, par exemple).
- L'hydroxocobalamine contient un atome de cobalt, soit 4,34 % de son poids. Les patients sensibles au cobalt sont donc susceptibles de développer des réactions allergiques.
- En cas d'anémie, il est important de poser un diagnostic avant d'instaurer un traitement par la vitamine B12 ; une administration inappropriée peut masquer les symptômes d'une anémie pernicieuse tout en laissant s'aggraver les lésions neurologiques.
- A cause de l'effet de coloration rouge foncé du plasma du patient, il existe la possibilité que des machines à hémodialyse signalent une fuite de sang et s'arrêtent erronément.

Atteintes rénales

Des cristaux d'oxalate ont été observés dans les urines de volontaires sains ayant reçu de l'hydroxocobalamine.

Interférence avec l'évaluation des brûlures

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut induire une coloration rouge de la peau et peut par conséquent interférer avec l'évaluation des brûlures. Néanmoins, la présence de lésions cutanées, d'œdème et de douleur suggère fortement la présence de brûlures.

Interférence avec les examens de laboratoire

L'hydroxocobalamine persiste dans l'organisme pendant plusieurs jours. La couleur rouge foncé de la molécule peut ainsi interférer de différentes manières (interférence chimique ou spectrale) avec la détermination de certains paramètres biologiques, plasma ou urine (tests in-vitro). Il faut donc être prudent lors de l'interprétation des examens colorimétriques urinaires ou de plasma.

De manière générale, il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer le site d'injection toutes les 24 heures.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par ampoule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans potassium".

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'hydroxocobalamine acétate avec les médicaments ci-dessous est déconseillée :

- Les antibiotiques : ils peuvent interférer avec la méthode microbiologique de dosage de la vitamine B12 dans le sérum et dans les érythrocytes en donnant des résultats sous-estimés.
- L'acide folique : un traitement prolongé ou à fortes doses avec de l'acide folique peut diminuer les taux sanguins de vitamine B12.
- La néomycine, l'acide aminosalicylique et la colchicine peuvent réduire l'absorption de l'hydroxocobalamine par le tractus gastro-intestinal.
- Les contraceptifs oraux peuvent réduire les concentrations d'hydroxocobalamine dans le sang.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets tératogènes suite à une exposition quotidienne tout au long de l'organogenèse (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'hydroxocobalamine chez la femme enceinte et le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

L'hydroxocobalamine peut être administrée à la femme enceinte en raison du nombre limité d'injections, en cas d'extrême nécessité, par exemple en cas de risque de mortalité du patient ou en l'absence de traitement alternatif.

La femme enceinte traitée par HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml sera attentivement suivie médicalement.

Allaitement

L'hydroxocobalamine étant administrée dans des situations potentiellement mortelles, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à son utilisation. En l'absence de données concernant les nourrissons allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement après administration de l'hydroxocobalamine.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la littérature sont mentionnés ci-après et classés par système d'organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Résumé des Caractéristiques du Produit

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Poussée évolutive à fortes doses	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution du pourcentage de lymphocytes.	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique (une forte dose est une condition favorisante),	Très rare
	Réactions allergiques, y compris angioœdème, éruptions cutanées, urticaire et prurit.	Indéterminée
Affections psychiatriques	Agitation	Indéterminée
Affections du système nerveux	Troubles de la mémoire, vertiges	Indéterminée
Affections oculaires	Gonflement, irritation, rougeur.	Indéterminée
Affections cardiaques	Extrasystoles ventriculaires.	Indéterminée
Affections vasculaires	Élévation transitoire de la pression artérielle qui disparaît généralement après quelques heures, bouffées de chaleur.	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epanchement pleural, dyspnée, sensation d'oppression au niveau de la gorge, sécheresse de la gorge, gêne thoracique.	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, vomissements, nausées, dysphagie.	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné (fortes doses)*	Rare
	Coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses : chez la plupart des patients, pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration d'HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml. Éruptions pustuleuses pouvant persister plusieurs semaines, affectant principalement le visage et le cou.	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines (voir rubrique 4.4). Chromaturie : tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois premiers jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration d'HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP 10 mg/2 ml (voir rubrique 4.4).	Indéterminée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection.	Très rare
	Maux de tête, réaction au site d'injection, œdèmes périphériques	Indéterminée
Investigations	Coloration rouge du plasma susceptible de provoquer une élévation ou une diminution artificielle du taux de certains paramètres de laboratoire (voir rubrique 4.4).	Indéterminée

* La poussée d'acné rétrocede à l'arrêt du traitement.

Une coloration rouge des urines est sans signification pathologique et correspond à l'élimination urinaire de l'hydroxocobalamine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Les effets indésirables attendus sont des extensions des effets indésirables normalement associés à l'utilisation thérapeutique de l'hydroxocobalamine.

Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans aucun effet indésirable spécifique lié à la dose. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. L'hémodialyse peut être efficace en pareilles circonstances, mais n'est indiquée qu'en cas de toxicité importante liée à l'hydroxocobalamine. Cependant, en raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec le fonctionnement des machines d'hémodialyse (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamine B12 – antianémique

Code ATC : B03BA03

La vitamine B12, terme générique recouvrant aussi bien l'hydroxocobalamine que la cyanocobalamine, joue un rôle essentiel dans la croissance tant par l'hématopoïèse que la synthèse d'acides nucléiques et le métabolisme de lipides surtout au niveau du système nerveux (synthèse de la myéline). Elle intervient également dans les systèmes enzymatiques activateurs du groupe-SH (sulfhydryl) tels que pour la méthionine, la choline et la thymine.

Dans le tractus gastro-intestinal, la vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon, en présence de calcium, après liaison à une glycoprotéine sécrétée par la muqueuse gastrique et appelée "*facteur intrinsèque*" (la vitamine B12 elle-même étant appelée "*facteur extrinsèque*"). Dans l'organisme, la vitamine B12 est métabolisée en sa forme co-enzyme et stockée dans le foie qui en contient environ 5 mg; cette quantité est suffisante pour les besoins biologiques pendant 3 à 5 ans.

Une carence en vitamine B12 se manifeste par de l'anémie et apparaît lorsque les réserves de l'organisme sont réduites à 10 % des valeurs normales. Elle peut être due à :

- Un déficit en facteur intrinsèque, conséquence d'une prédisposition génétique (anémie pernicieuse classique, anémie de Biermer), d'un déficit congénital (anémie pernicieuse congénitale) ou d'une gastrectomie.
- Des troubles de l'absorption de la vitamine B12 d'étiologies diverses.
- Une carence alimentaire en vitamine B12 qui peut s'observer chez les végétariens ou les populations sous-alimentées.
- Certaines situations où les besoins en vitamine B12 sont accrus, comme la grossesse ou l'hyperthyroïdie.

Une déficience en vitamine B12 aboutit au développement d'une anémie mégaloblastique et à une démyélinisation, ainsi qu'à d'autres altérations neurologiques.

Différentes préparations à base de vitamine B12 peuvent être utilisées pour traiter et prévenir une déficience; il est toutefois souhaitable d'identifier la cause exacte de la déficience avant d'entamer un traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intramusculaire, comparativement à la cyanocobalamine, l'hydroxocobalamine, grâce à une résorption et une élimination plus lentes, assure de façon prolongée des concentrations sanguines et des fixations protéiniques dans le sang et dans les cellules, notamment hépatiques, plus importantes.

Absorption

Après injection intramusculaire, l'hydroxocobalamine est absorbée entièrement, et plus lentement que la cyanocobalamine. Le pic plasmatique est atteint après 60 minutes et 50 % de la dose est absorbée en un peu plus de deux heures.

Distribution

L'hydroxocobalamine est fixée à des protéines plasmatiques, les "transcobalamines" qui servent à son transport vers les réticulocytes et d'autres cellules. La vitamine B12 passe la barrière placentaire.

Métabolisme

L'hydroxocobalamine est biotransformée en méthyl- et en 5-désoxyadénylcobalamine par le foie et stockée ainsi dans le corps, principalement dans le foie où elle a une demi-vie de plus d'un an.

Élimination

L'excès par rapport aux besoins journaliers est excrété dans les urines, principalement sous une forme inchangée. Après 72 heures, l'excrétion urinaire est de 75 %. Ses demi-vies plasmatique et hépatique sont respectivement de 6 et de 400 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez des lapins anesthésiés, l'hydroxocobalamine exerce des effets hémodynamiques (élévation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale, réduction du débit cardiaque) liés à sa capacité de fixer le monoxyde d'azote.

Les études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins. Néanmoins, ces observations n'ont été faites que pour des niveaux d'exposition considérés supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont une signification clinique

limitée. En particulier, une fibrose hépatique a été observée chez le chien après administration d'hydroxocobalamine à la dose de 300 mg/ kg pendant 4 semaines. Il est peu probable que cette observation ait une signification pour l'homme car rien de semblable n'a été rapporté lors des études à court terme portant sur l'hydroxocobalamine.

Une toxicité sur le développement du fœtus, incluant une tératogénicité, a été observée chez le rat et le lapin aux doses de 150 mg/kg et plus administrées quotidiennement tout au long de l'organogenèse. La dose de 150 mg/kg correspond approximativement à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal.

Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium

Acide acétique (pour ajustement du pH)

Acétate de sodium

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Ce produit ne contient pas de conservateur antimicrobien et doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre de 2 ml.

Boîtes de 3, 5, 10 ampoules (public) et 100 ampoules (usage hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Vérifier l'absence de particules et l'intégrité du conditionnement. Ne pas utiliser la solution si le liquide n'est pas limpide.

Après ouverture de l'ampoule, la solution sera administrée immédiatement.

Les ampoules sont à usage unique. Jetez l'ampoule et le contenu restant après utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires STEROP NV, avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE489511

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/05/1979

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2023

Date d'approbation : 04/2023