

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 2ml 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 : malabsorption, carence alimentaire, gastrectomie, iléectomie, syndrome de l'anse stagnante.
- Intoxication au cyanure.
- Neuropathies secondaires liées à un déficit en vitamine B12.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Dans les syndromes de carence sévère ou de traitement neurologique, les posologies en injection intramusculaire profonde, sont les suivantes :

Chez l'adolescent et l'adulte

- Dans les cas d'anémie pernicieuse, la dose de 1 mg, un jour sur deux et pendant 1 à 2 semaines est recommandée, suivie par une dose de 250 microgrammes chaque semaine jusqu'à la normalisation des niveaux dans le sang. Une maintenance à raison 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 de 1 à 2 mg et jusqu'à 5 mg par jour ou tous les 2 jours est proposée en intramusculaire.
- Dans les cas d'intoxication au cyanure : la dose d'hydroxocobalamine sera portée à 5 g endéans 15 minutes à 2 heures par voie intraveineuse. L'hydroxocobalamine forme alors de la cyanocobalamine avec l'ion cyanure. En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique, une deuxième dose peut être administrée.

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

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

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

En pédiatrie

Des doses similaires à celles des adultes peuvent être administrées, sauf pour le traitement d'intoxication au cyanure où le dosage est de 70mg/kg poids corporel sans dépasser un maximum de 5 grammes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue aux cobalamines (vitamines B₁₂ et substances apparentées) ou à l'un des autres constituants du médicament.
- Anémie d'étiologie incertaine : La vitamine B₁₂ ne sera utilisée qu'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 sujets 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.
- Interférence avec les examens de laboratoire : la couleur rouge foncé de la molécule persistant pendant plusieurs jours, l'hydroxocobalamine peut 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.
- 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'arrête erroneement.
- Un épisode d'hypertension transitoire peut se développer pendant l'infusion.

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

Ce médicament contient moins de 1mmol (23mg) 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'interaction

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 Fécondité, 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 d'hydroxocobalamine, en cas d'extrême nécessité, par exemple en cas de risque de mortalité du patient ou en l'absence de traitement alternatif.

Un suivi médical attentif de toute femme enceinte traitée par Hydroxocobalamine acetate Sterop 10mg/2ml est nécessaire.

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.

Fécondité

Aucune étude sur la fécondité 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 rapportés sont énumérés ci-dessous, par système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Tableau : Effets indésirables connus		
Système d'organe	Effets indésirables	fréquence
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Poussée évolutive à fortes doses	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction allergique prurit, érythème, névrose cutanée, œdème de Quincke (voir « Mises en garde spéciales et	Rare

	précautions d'emploi »).	
	Réaction anaphylactique (une forte dose est une condition favorisante), eczéma, urticaire	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné (fortes doses)*	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Très rare

* 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 - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'expérience avec des surdosages est limitée. Les effets attendus sont des extensions des effets indésirables normalement liés à l'utilisation thérapeutique.

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 mégalo-blastique 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-désoxyadénosylcobalamine 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 précliniques

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

Des références spécifiques seront consultées avant de mélanger la vitamine B₁₂ à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Pour éviter une contamination microbiologique possible, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

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

2ml de solution dans une ampoule en verre incolore de type I.

Boîtes de 3, 5 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.

Les ampoules sont destinées à un usage unique.

Après ouverture de l'ampoule, la solution sera administrée immédiatement. Toute solution non utilisée ou déchet sera éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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.

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

Laboratoires STEROP SA, 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

01/2016

Date d'approbation : 02/2016