

## **Allegato 2**

**Alla**

**[Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 10.07.12](#)**

**Elaborato e fornito da [Medico & Leggi](#)**

*L'allegato 2, per renderne più agevole la consultazione essendo costituito da molte pagine, è stato suddiviso in varie parti, ognuna riportante un singolo principio attivo.  
L'elenco delle varie parti con il rispettivo principio attivo può essere consultato a [questo link](#).*

*Principio attivo trattato: idrossicobalamina*

## IDROSSICOBALAMINA

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IDROSSICOBALAMINA <nome ditta> 1 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: Idrossicobalamina            1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B<sub>12</sub> e/o folati.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

###### Adulti e adolescenti

###### Terapia di attacco

1-2 fiale alla settimana per via intramuscolare.

###### Terapia di mantenimento

1-2 fiale ad intervalli di tempo più ampi.

###### Bambini (fino a 12 anni di età)

Fino ad un massimo di 200 µg al giorno (equivalenti a 0,2 ml di soluzione) per via intramuscolare.

##### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

##### 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

L'anemia megaloblastica indotta dalla carenza di vitamina B<sub>12</sub> può essere causata anche da un deficit di acido folico. Occorre accertare la causa scatenante l'anemia megaloblastica per evitare il rischio di una progressione/irreversibilità dei sintomi neurologici associati alla carenza di vitamina B<sub>12</sub>, ma non di acido folico. L'uso indiscriminato del farmaco potrebbe provocare l'insorgere di errori diagnostici. Se l'anemia megaloblastica non risponde al trattamento con idrossicobalamina è consigliabile un controllo del metabolismo dei folati.

Analogamente, uremia, infezioni, deficit di ferro possono occultare o impedire la risposta farmacologica al trattamento con vitamina B<sub>12</sub>.

E' opportuno controllare i livelli sierici di vitamina B<sub>12</sub> dopo un mese dall'inizio del trattamento e in caso di ogni variazione, quindi ad intervalli di 3-6 mesi. Livelli di vitamina B<sub>12</sub> inferiori a 200 pg/ml sono considerati indicativi di un deficit della vitamina. Anche i livelli di omocisteina e di acido metilmalonico possono essere indicativi di ipovitaminosi da B<sub>12</sub>.

Nelle prime fasi del trattamento può verificarsi ipocalemia con aritmie cardiache secondarie. Per questa ragione è bene controllare durante questa fase la concentrazione di potassio nel sangue.

Durante la normalizzazione dell'eritropoiesi in pazienti con grave anemia macrocitica megaloblastica in seguito a terapia con vitamina B<sub>12</sub> potrebbe aumentare il rischio di trombocitosi (in particolare nelle prime 24 ore dall'inizio della terapia con vitamina B<sub>12</sub>), pertanto si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici delle piastrine

La vitamina B<sub>12</sub>, sotto forma di idrossicobalamina, è stata associata a crisi emolitiche in pazienti affetti da deficit di G6PD. Il deficit di G6PD è una malattia genetica, a trasmissione recessiva legata al cromosoma X. I pazienti che mancano dell'enzima vanno incontro a crisi emolitiche ripetute.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: <da completare a cura del titolare AIC>

##### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il cloramfenicolo può diminuire la risposta al trattamento con idrossicobalamina.

Il livello ematico di idrossicobalamina può essere ridotto dall'uso di concomitante di contraccettivi orali.

##### 4.6 Gravidanza e allattamento

La vitamina B<sub>12</sub> è una vitamina essenziale e durante la gravidanza il suo fabbisogno aumenta. I livelli di assunzione giornaliera di vitamina B<sub>12</sub> passano da 2 mcg/die a 2,2 mcg/die (livelli raccomandati di nutrienti definiti dalla Società Italiana di Nutrizione Umana).

Idrossicobalamina diffonde attraverso la placenta e può essere presente nel latte materno, nel quale la sua concentrazione è sovrapponibile alla concentrazione ematica.

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, il medicinale deve essere usato sotto diretto controllo medico.

##### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

##### 4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di idrossicobalamina, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazione di ipersensibilità (febbre, ipertensione, eruzione cutanea) o shock anafilattico.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Ipocalemia

#### *Patologie cardiache*

aritmie cardiache secondarie all'ipocalemia

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Dolore nel punto di iniezione.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti casi di sovradosaggio.

In caso di somministrazione di quantità eccessive di idrossicoalamina sospendere la somministrazione.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antianemici, codice ATC: B03BA03

La vitamina B<sub>12</sub> è un importante fattore metabolico della classe dei cobamide-coenzimi.

In sinergia con l'acido folico, la vitamina B<sub>12</sub> è essenziale per la sintesi dei nucleotidi purinici e per il metabolismo di alcuni aminoacidi. Una carenza della vitamina B<sub>12</sub> comporta effetti sul sistema emopoietico e sul sistema nervoso.

Mentre gli effetti metabolici della vitamina B<sub>12</sub> permettono di interpretare l'azione della sostanza sull'emopoiesi, non del tutto conosciuti sono i meccanismi responsabili delle lesioni neurologiche provocate dalla carenza di questa vitamina.

Una verosimile base fisiopatologica consiste nella capacità della vitamina B<sub>12</sub> di donare gruppi metilici, essenziali per la sintesi di lipidi che entrano nella costituzione della mielina. Questa azione rende utile la vitamina B<sub>12</sub> nel trattamento di stati di sofferenza del sistema nervoso periferico come polineuropatie su base metabolica (diabetica, alcolica, uremica) sia in corso di patologie nevritiche su base compressiva (cervicobrachialgie, sciatalgie).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La vitamina B<sub>12</sub> è sintetizzata per fermentazione batterica, mentre non è prodotta né dagli animali né dalle piante. La sorgente primaria di vitamina B<sub>12</sub> è la dieta.

La vitamina B<sub>12</sub> è a volte chiamata fattore estrinseco per differenziarla dal fattore intrinseco, una glicoproteina normalmente secreta dalle mucose gastriche e attivamente assorbita dal tratto gastro-intestinale.

La vitamina B<sub>12</sub> in quantità fisiologiche viene assorbita solo dopo che si è complessata con il fattore intrinseco. La carenza di vitamina B<sub>12</sub> nell'uomo deriva quasi sempre da un cattivo assorbimento della vitamina stessa, dovuto sia a mancanza di fattore intrinseco che a perdita o a cattivo funzionamento del meccanismo specifico di assorbimento nel tratto distale dell'ileo.

L'assorbimento della vitamina B<sub>12</sub> è indebolito nei pazienti che non presentano il fattore intrinseco, in pazienti con una sindrome da mal assorbimento, con malattie o anomalie a carico dell'intestino o che hanno subito gastrectomia.

L'assorbimento nel tratto gastro-intestinale può anche avvenire per diffusione passiva; una piccola parte della vitamina assunta con la dieta è assorbita in questo modo, anche se questo processo diventa considerevolmente importante con grandi quantità di vitamina come quelle utilizzate durante la terapia. La vitamina B<sub>12</sub> è legata a specifiche proteine plasmatiche denominate transcobalamine; la transcobalamina II sembra essere coinvolta nel trasporto rapido delle cobalamine ai tessuti.

La vitamina è immagazzinata nel fegato, escreta nella bile e sottoposta a riciclo entero-epatico; una parte della dose controllata è escreta attraverso le urine, la maggior parte entro le prime 8 ore.

La vitamina B<sub>12</sub> diffonde attraverso la placenta e può essere presente nel latte materno.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La vitamina B<sub>12</sub> non ha effetti tossici noti, anche se somministrata a dosi molto alte.

Grandi quantità di questa vitamina sono escrete per via urinaria, una minor quantità attraverso le feci cosicché i tessuti non sono mai esposti per lungo tempo ad elevate concentrazioni.

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*<da completare a cura del titolare AIC>*

## 6.2 Incompatibilità

E' stata segnalata una possibile interazione chimica con sodio tiosolfato.

## 6.3 Periodo di validità

*<da completare a cura del titolare AIC>*

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura della fiala; dopo l'uso, la fiala (e l'eventuale medicinale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*<da completare a cura del titolare AIC>*

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e da fonti dirette di calore.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*<da completare a cura del titolare AIC>*

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

*<da completare a cura del titolare AIC>*

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

*<da completare a cura del titolare AIC>*

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

*<da completare a cura del titolare AIC>*

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

*<da completare a cura del titolare AIC>*

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

*data determinazione AIFA*

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

**IDROSSICOBALAMINA <nome ditta> 1 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare**

### CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Farmaci antianemici.

### INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o folati.

### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### PRECAUZIONI PER L'USO

E' opportuno controllare i livelli sierici di vitamina B<sub>12</sub> dopo un mese dall'inizio del trattamento e in caso di ogni variazione, quindi ad intervalli di 3-6 mesi. Livelli di vitamina B<sub>12</sub> inferiori a 200 pg/ml sono considerati indicativi di un deficit della vitamina. Anche i livelli di omocisteina e di acido metilmalonico possono essere indicativi di ipovitaminosi da B<sub>12</sub>.

Nelle prime fasi del trattamento può verificarsi ipocalemia con aritmie cardiache secondarie. Per questa ragione è bene controllare durante questa fase la concentrazione di potassio nel sangue.

Durante la normalizzazione dell'eritropoiesi in pazienti con grave anemia macrocitica megaloblastica in seguito a terapia con vitamina B<sub>12</sub> potrebbe aumentare il rischio di trombocitosi (in particolare nelle prime 24 ore dall'inizio della terapia con vitamina B<sub>12</sub>), pertanto si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici delle piastrine

La vitamina B<sub>12</sub>, sotto forma di idrossicobalamina, è stata associata a crisi emolitiche in pazienti affetti da deficit di G6PD. Il deficit di G6PD è una malattia genetica, a trasmissione recessiva legata al cromosoma X. I pazienti che mancano dell'enzima vanno incontro a crisi emolitiche ripetute.

#### **INTERAZIONI**

**Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.**

Il cloramfenicolo può diminuire la risposta al trattamento con idrossicobalamina.

Il livello ematico di idrossicobalamina può essere ridotto dall'uso di concomitante di contraccettivi orali.

#### **AVVERTENZE SPECIALI**

L'anemia megaloblastica indotta dalla carenza di vitamina B<sub>12</sub> può essere causata anche da un deficit di acido folico. Occorre accertare la causa scatenante l'anemia megaloblastica per evitare il rischio di una progressione/irreversibilità dei sintomi neurologici associati alla carenza di vitamina B<sub>12</sub>, ma non di acido folico. L'uso indiscriminato del farmaco potrebbe provocare l'insorgere di errori diagnostici. Se l'anemia megaloblastica non risponde al trattamento con idrossicobalamina è consigliabile un controllo del metabolismo dei folati.

Analogamente, uremia, infezioni, deficit di ferro possono occultare o impedire la risposta farmacologica al trattamento con vitamina B<sub>12</sub>.

#### **Gravidanza e allattamento**

**Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale**

La vitamina B<sub>12</sub> è una vitamina essenziale e durante la gravidanza il suo fabbisogno aumenta. I livelli di assunzione giornaliera di vitamina B<sub>12</sub> passano da 2 mcg/die a 2,2 mcg/die (livelli raccomandati di nutrienti definiti dalla Società Italiana di Nutrizione Umana).

Idrossicobalamina diffonde attraverso la placenta e può essere presente nel latte materno, nel quale la sua concentrazione è sovrapponibile alla concentrazione ematica.

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, il medicinale deve essere usato sotto diretto controllo medico.

#### **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: <da completare a cura del titolare di AIC>

#### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

##### **Adulti e adolescenti**

##### **Terapia di attacco**

1-2 fiale alla settimana per via intramuscolare.

##### **Terapia di mantenimento**

1-2 fiale ad intervalli di tempo più ampi.

##### **Bambini (fino a 12 anni di età)**

Fino ad un massimo di 200 µg al giorno (equivalenti a 0,2 ml di soluzione) per via intramuscolare.

E' stata segnalata una possibile interazione chimica con sodio tiosolfato.

#### **SOVRADOSAGGIO**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio, nell'uso del medicinale secondo quanto previsto dalla normale pratica clinica.

Non sono noti casi di sovradosaggio.

In caso di somministrazione di quantità eccessive di idrossicobalamina sospendere la somministrazione.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di idrossicobalamina <nome ditta> avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI idrossicobalamina <nome ditta>, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

#### **EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, idrossicobalamina può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di idrossicobalamina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazione di ipersensibilità (febbre, ipertensione, eruzione cutanea) o shock anafilattico.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Ipocalemia

#### *Patologie cardiache*

aritmie cardiache secondarie all'ipokalemia

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Dolore nel punto di iniezione.

*Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.*

*Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.*

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

**ATTENZIONE:** non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

#### Condizioni di conservazione

*<da completare a cura del titolare di AIC>*

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e da fonti dirette di calore.

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura della fiala; dopo l'uso, la fiala (e l'eventuale medicinale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.**

#### **COMPOSIZIONE**

Una fiala contiene:

Principio attivo: Idrossicobalamina 1 mg

Eccipienti: *<da completare a cura del titolare di AIC>*

#### **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

*<da completare a cura del titolare di AIC>*

#### **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*<da completare a cura del titolare di AIC>*

#### **PRODUTTORE**

*<da completare a cura del titolare di AIC>*

*Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco*

*Data Determinazione AIFA*