

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cohemin depot 1 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää hydroksokobalamiiniasetaattia, joka vastaa 1 mg:aa hydroksokobalamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, punainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Pernisiöosi anemia
- muut B<sub>12</sub>-vitamiinin puutteesta johtuvat tautitilat (ventrikkeli resektion jälkitila, ohutsuolisairaudet, kuten lyhytsuolioireyhtymä, vaikea keliakia, Crohnin tauti, blind loop - syndrooma, periytyvä B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymishäiriö)
- B<sub>12</sub>-vitamiinin puutteesta aiheutuvat myelopatia ja neuropatia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset ja pediatriset potilaat*

Hoitoa aloitettaessa 1 ampulli (1 mg hydroksokobalamiinia) lihakseen 1–2 vrk:n välein 1–2 viikon ajan. Ylläpito hoidossa 1 ampulli (1 mg) lihakseen 3 kuukauden välein. Neuropatiassa ylläpito hoito voi olla aluksi intensiivisempää (1 mg 2 viikon välein 6 kk:een asti).

Suotuisa hoitovaste anemian hoidossa ilmenee ensimmäiseksi veren retikulosytoosina, jonka huippu nähdään tavallisesti 5–7 päivää hoidon aloittamisesta.

B<sub>12</sub>-vitamiinin puutteen ehkäisy ventrikkeli resektion jälkitilassa ja B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymishäiriössä: 1 ampulli (1 mg) lihakseen 2–3 kuukauden välein.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Harvinainen yliherkkyys injisoidulle B<sub>12</sub>-vitamiinille (kobalamiinille)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kobalamiini sisältää kobolttia. Potilaat, jotka ovat yliherkkiä koboltille, voivat saada oireita (esim. pistokohdan punoitus ja kutina) B<sub>12</sub>-vitamiinivalmisteista, joten varovaisuutta on noudatettava (ks.

myös kohdat 4.3 ja 4.8).

Megaloblastisen anemian korjaantuminen parenteraalisen B<sub>12</sub>-vitamiinihoidon seurauksena voi alkuvaiheessa aiheuttaa hypokalemiata, joka tulee korjata (ks. kohta 4.8).

Tämä lääke sisältää metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoaattia (0,7 ja 0,3 mg/ml), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä) ja poikkeustapauksissa bronkospasmiata, ks. kohta 4.8.

Tämä lääke sisältää natriumia 3,42 mg/ml eli se on olennaisesti natriumiton.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kloramfenikolia saaneilla potilailla on esiintynyt heikentynyttä vastetta B<sub>12</sub>-vitamiini (hydroksokobalamiini) hoidolle.

Ehkäisytabletit voivat alentaa B<sub>12</sub>-vitamiinin pitoisuutta seerumissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

B<sub>12</sub>-vitamiini kulkeutuu istukan läpi ja erittyy ihmisen rintamaitoon. B<sub>12</sub>-vitamiinin (hydroksokobalamiinin) raskauden tai imetyksen aikaisella käytöllä ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön tai imeväiseen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Cohemin Depot -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia on raportoitu (> 1/10 000, < 1/1 000):

##### *Immuunijärjestelmä*

Anafylaksia, kuume. Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihoreaktiot ja angioedeema.

##### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Ihottuma, rokkoihottuma (eksanteema), aknetyyppinen ihottuma ja urtikaria.

##### *Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Injektiokohdan paikallinen reaktio.

Maailmalla on raportoitu muutama B<sub>12</sub>-vitamiini-injektioiden aiheuttama anafylaktinen sokki. Yliherkkyysoireet voi ilmetä pitkäänkin jatkuneen hoidon jälkeen.

Rytmihäiriöitä (hypokalemian seurauksena) on kuvattu B<sub>12</sub>-vitamiinihoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Tämä lääke sisältää metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka voivat harvoin aiheuttaa urtikariaa ja bronkospasmiin mutta tavallisemmin viivästyneitä allergisia reaktioita, kuten kontaktidermatiittia.

#### **Pediatriset potilaat**

Joillakin B<sub>12</sub>-vitamiinin puutuksesta kärsivillä lapsipotilailla on ilmennyt tahdosta riippumattomia lihasliikkeitä, kuten vapinaa ja lihasnykäyksiä, muutaman päivän sisällä lihaksensisäisen B<sub>12</sub>-vitamiinihoidon aloittamisen jälkeen. Tarkkaa syytä tähän ei tiedetä. B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos itsessään voi aiheuttaa samankaltaisia oireita.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yksittäisillä suurillakaan B<sub>12</sub>-vitamiiniannoksilla ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia elimistöön.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: B<sub>12</sub>-vitamiini (syanokobalamiini ja sen johdokset), ATC-koodi: B03BA03.

B<sub>12</sub>-vitamiinia syntyy luonnossa ainoastaan mikro-organismeissa, B<sub>12</sub>-vitamiinin hydroksokobalamiinimuotoa syntyy *Streptomyces*-lajien aineenvaihdunnan tuloksena. Hydroksokobalamiini muuttuu elimistössä kahdeksi koentsyymimuodoksi - metyylikobalamiiniksi ja deoksiadenosyylikobalamiiniksi - jotka osallistuvat merkittäväällä tavalla solujen kasvua ja jakautumista sääteleviin kemiallisiin reaktioihin. Soluissa B<sub>12</sub>-vitamiinin tehtävät liittyvät nukleiinihappo-, DNA-, RNA-, proteiini- ja lipidisynteesiin sekä toisaalta hiilihydraattien ja lipidien hajottamiseen. B<sub>12</sub>-vitamiinin puute voi johtaa kasvun hidastumiseen, kielen limakalvon muutoksiin, tulehduksiin, ripuliin sekä megaloblastiseen anemiaan ja neuropatiaan.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu B<sub>12</sub>-vitamiini imeytyy terminaalisisessä ileumissa aktiivisen kuljetusmekanismin avulla, jonka edellytyksenä on vitamiinin sitoutuminen mahalaukun parietaalisolujen tuottamaan kuljettajaproteiiniin (intrinsic factor). Pernisiöösi anemia johtuu atrofisen gastritiin aiheuttamasta intrinsic factorin puutteesta. Harvinaisessa Imerslund–Gräsbeckin taudissa B<sub>12</sub>-vitamiini ei imeydy ohutsuoletta edes intrinsic factorin avulla. Suurilla oraalilla B<sub>12</sub>-vitamiiniannoksilla imeytymistä tapahtuu hieman myös passiivisen diffuusion avulla.

Plasmassa B<sub>12</sub>-vitamiini on pääasiassa sitoutuneena transkobalamiinikuljettajaproteiiniin, joita tunnetaan ainakin kolmea eri tyyppiä. Suurin osa parenteraalisesti annetusta hydroksokobalamiinista on sitoutuneena transkobalamiini II:een, joka kuljettaa vitamiinia nopeasti kudoksiin.

B<sub>12</sub>-vitamiini varastoituu pääasiassa maksaan, erittyy sappeen ja imeytyy suurelta osin enterohepaattisen kierron kautta uudelleen. Dietäarisestä B<sub>12</sub>-vitamiinista erittyy munuaisten kautta hyvin vähän. Parenteraalisen annon yhteydessä munuaisten kautta erittyvän vitamiinin osuus lisääntyy annoksen kasvaessa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydroksokobalamiinilla mahdollisesti tehdyistä prekliinisistä turvallisuuteen vaikuttavista tutkimuksista ei löydy viitteitä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumasetaatti  
Metyyliparahydroksibentsoaatti  
Propyyli parahydroksibentsoaatti  
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseksi)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Lasiampulli (tyyppi I), 3 x 1 ml. Ampulleissa on kaksi värirengasta; ylempi on tummansininen ja alempi ruskea.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

6732

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.1974  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.2.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.6.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cohemin depot 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller hydroxokobalaminacetat motsvarande 1 mg hydroxokobalamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, röd lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- pernicios anemi
- övriga sjukdomstillstånd som beror på B<sub>12</sub>-vitaminbrist (ventrikelresektions följdillstånd, tunntarmssjukdomar, såsom korta tarmens syndrom, svår celiaki, Crohns sjukdom, blind tarmslynga-syndrom, ärftlig malabsorption av B<sub>12</sub>-vitamin)
- myelopati och neuropati som orsakats av B<sub>12</sub>-vitaminbrist.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna och pediatrik population*

I början av behandlingen 1 ampull (1 mg hydroxokobalamin) intramuskulärt med 1–2 dygns mellanrum under 1–2 veckor. I underhållsbehandling 1 ampull (1 mg) intramuskulärt med 3 månaders mellanrum. I neuropati kan underhållsbehandlingen vara mer intensiv i början (1 mg med 2 veckors mellanrum i upp till 6 månader).

Ett gynnsamt behandlingssvar i behandlingen av anemi uppträder först som blodets retikulocytos, vars topp ses oftast 5–7 dagar efter att behandlingen påbörjats.

För förebyggande av B<sub>12</sub>-vitaminbrist under ett följdillstånd av ventrikelresektion och i malabsorption av B<sub>12</sub>-vitamin används 1 ampull (1 mg) intramuskulärt med 2–3 månaders mellanrum.

#### 4.3 Kontraindikationer

- sällsynt överkänslighet mot injicerat B<sub>12</sub>-vitamin (kobalamin)
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Kobalamin innehåller kobolt. Patienter som är överkänsliga mot kobolt kan få symptom (t.ex. rodnad och klåda på injektionsstället) av B<sub>12</sub>-vitaminpreparat. Därför ska försiktighet iaktas (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

Tillfriskning från megaloblastisk anemi till följd av parenteral behandling med B<sub>12</sub>-vitamin kan i början av behandlingen orsaka hypokalemi som ska skötas (se avsnitt 4.8).

Detta läkemedel innehåller metyl- och propylparahydroxibensoat (0,7 och 0,3 mg/ml), vilka kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftvägarna, se avsnitt 4.8.

Detta läkemedel innehåller 3,42 mg/ml natrium, d.v.s. är nästan natriumfritt.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som fått kloramfenikol har uppvisat ett försvagat svar för behandling med B<sub>12</sub>-vitamin (hydroxokobalamin).

Preventivpiller kan minska halten av B<sub>12</sub>-vitamin i serumet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

B<sub>12</sub>-vitamin passerar moderkakan och utsöndras i människans bröstmjölk. Användning av B<sub>12</sub>-vitamin (hydroxokobalamin) under graviditet eller amning har inga kända skadliga effekter för foster eller spädbarn.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cohemin Depot har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Följande sällsynta biverkningar har rapporterats (> 1/10 000, < 1/1 000):

##### *Immunsystemet*

Anafylaxi, feber. Allergiska reaktioner inklusive hudreaktioner och angioödem.

##### *Hud och subkutan vävnad*

Eksem, exantem, akneliknande eksem och urtikaria.

##### *Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället*

Lokal reaktion vid injektionsstället.

Runt om i världen har man rapporterat om få fall av anafylaktiska chocker som orsakats av B<sub>12</sub>-vitamininjektioner. Överkänslighetsreaktionen kan även förekomma efter en långvarig behandling.

Arytmier (till följd av hypokalemi) har upptäckts i början av behandlingen med B<sub>12</sub>-vitamin (se avsnitt 4.4).

Detta läkemedel innehåller metyl- och propylparahydroxibensoat, vilka kan sällan orsaka urtikaria och bronkospasm men oftare fördröjda allergiska reaktioner, såsom kontaktdermatit.

## Pediatrisk population

Hos vissa barnpatienter som lider av B<sub>12</sub>-vitaminbrist har det förekommit ofrivilliga muskelrörelser, såsom darrning och muskelspasmer, inom några dagar efter att man börjat intramuskulär B<sub>12</sub>-vitaminbehandling. Man vet inte exakt vad som orsakar detta. Brist på B<sub>12</sub>-vitamin i sig självt kan orsaka liknande symptom.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inte ens stora enstaka doser av B<sub>12</sub>-vitamin har kända skadliga effekter på kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin B<sub>12</sub> (cyanokobalamin och analoger), ATC-kod: B03BA03.

B<sub>12</sub>-vitamin produceras i naturen endast i mikroorganismer. Hydroxokobalaminformen av B<sub>12</sub>-vitamin produceras som resultat av *Streptomyces*-arternas metabolism. Hydroxokobalamin omvandlas i kroppen till två koenzyntyper, till metylkobalamin och deoxyadenosylkobalamin, som deltar på ett signifikant sätt i kemiska reaktioner som reglerar cellernas tillväxt och delning. I celler är B<sub>12</sub>-vitaminets uppgift kopplad till syntesen av nukleinsyror, DNA, RNA, proteiner och lipider samt å andra sidan till nedbrytningen av kolhydrater och lipider. Brist på B<sub>12</sub>-vitamin kan leda till en långsammare tillväxt, förändringar i tungans slemhinna, inflammationer, diarré samt megaloblastisk anemi och neuropati.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Oralt administrerat B<sub>12</sub>-vitamin absorberas i terminala ileum med hjälp av en aktiv transportmekanism som kräver att vitaminet binder sig till transportproteinet (intrinsic factor) som magsäckens parietalceller producerar. Perniciös anemi beror på brist på intrinsic factor som orsakats av atrofisk gastrit. I det sällsynta Imerslund-Gräsbeck-syndromet absorberas B<sub>12</sub>-vitamin inte ens med hjälp av intrinsic factor från tunntarmen. Vid stora orala doser av B<sub>12</sub>-vitamin sker lite absorption också med hjälp av passiv diffusion.

I plasman är B<sub>12</sub>-vitamin i huvudsak bundet till transkobalamin-transportproteiner. Man känner till åtminstone tre olika typer av dessa. Största delen av parenteralt administrerat hydroxokobalamin är bundet till transkobalamin II, som transporterar vitaminet snabbt till vävnader.

B<sub>12</sub>-vitamin lagras huvudsakligen i levern, utsöndras i gallan och absorberas till stor del på nytt genom enterohepatiska kretsloppet. Endast en liten del av dietärt B<sub>12</sub>-vitamin utsöndras genom njurarna. I samband med parenteral administrering ökar andelen av vitamin som utsöndras genom njurarna då dosen växer.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga bevis om möjligtvis utförda prekliniska säkerhetsundersökningar med hydroxokobalamin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumacetat  
Metylparahydroxibensoat  
Propylparahydroxibensoat  
Saltsyra (för justering av pH)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasampull (typ I), 3 x 1 ml. Ampullerna har två färgringar. Den övre är mörkblå och den nedre brun.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

6732

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.3.1974  
Datum för den senaste förnyelsen: 16.2.2007



## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.6.2020