

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cohemin 1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Sisältää enintään 3,4 mg/ml natriumia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, punainen liuos, jonka pH on 4,5–5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pernisioösi anemia ja muut B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuvat tautitilat, joissa suun kautta annettavaa korvaushoitoa ei pidetä riittävänä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja pediatriiset potilaat

Hoitoa aloitettaessa 1 ampulli (1 mg hydroksokobalamiinia) lihakseen 2–3 päivän välein kahden viikon ajan ja tämän jälkeen 1 ampulli (1 mg) 3–4 kuukauden välein.

Vaikeissa akuuteissa tapauksissa, joissa potilaalla on diagnosoitu neuropatia tai sitä epäillään, ylläpitohoito on aluksi intensiivisempää (1 mg kahden viikon välein kuuden kuukauden ajan).

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

Antotapa

Injektio lihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Harvinainen yliherkkyys injisoidulle B₁₂-vitamiinille (kobalamiinille).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmistetta ei saa antaa laskimoon.

Kobalamiini sisältää kobolttia. Potilaat, jotka ovat yliherkkiä koboltille, voivat saada oireita (esim. pistokohdan punoitus ja kutina) B₁₂-vitamiinivalmisteista, joten varovaisuutta on noudatettava (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.8).

Hoidon alussa kaliumin pitoisuutta seerumissa on seurattava tarkasti ja mahdolliseen hypokalemiaan on varauduttava (ks. kohta 4.8).

Hydroksokobalamiinin käyttöä ei suositella, ennen kuin diagnoosi on varmistunut, sillä lääkevalmiste voi peittää muihin puutostiloihin liittyviä oireita.

Potilaan veriarvoja ja neurologista tilaa on seurattava säännöllisesti.

Verihiutalemäärää on seurattava ensimmäisten hoitoviikkojen aikana reaktiivisen trombosytoosin varalta potilailla, joilla on megaloblastianemia.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kloramfenikolia saaneilla potilailla on esiintynyt heikentynyttä vastetta B₁₂-vitamiinihoidolle (hydroksokobalamiinihoidolle).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet voivat alentaa B₁₂-vitamiinin pitoisuutta seerumissa.

Useimmat antibiootit, metotreksaatti ja pyrimetamiini tuottavat vääriä tuloksia foolihapon ja B₁₂-vitamiinin määrittämiseksi tehdyissä mikrobiologisissa verikokeissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

B₁₂-vitamiini kulkeutuu istukan läpi ja erittyy ihmisillä äidinmaitoon. B₁₂-vitamiinin (hydroksokobalamiinin) raskauden tai imetyksen aikaisella käytöllä ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön tai imetettävään vauvaan. B₁₂-vitamiinia voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cohemin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Anafylaksia, mukaan lukien anafylaktinen sokki. Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihoreaktiot ja angioedeema. Yliherkkyysreaktio voi ilmetä pitkäänkin jatkuneen hoidon jälkeen.

Hermosto

Päänsärky, aistitoimintojen häiriöt kuten parestesia, vapina.

Ruoansulatuselimistö
Pahoinvointi, oksentelu, ripuli.

Iho ja ihonalainen kudokset
Ihottuma, rokkoihottuma (eksanteema), aknetyyppinen ihottuma ja urtikaria.

Munuaiset ja virtsatie
Virtsan värjäytyminen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Kuume, huimaus, kuumat aallot, vilunväreet, huonovointisuus, paikallinen pistoskohdan reaktio, kipu ja kutina.

Rytmihäiriöitä (hypokalemian seurauksena) on kuvattu B₁₂-vitamiinihoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Megaloblastianemian hoidon ensimmäisten viikkojen aikana voi ilmetä reaktiivista trombosytoosia.

Pediatriset potilaat

Joillakin B₁₂-vitamiinin puutoksesta kärsivillä lapsipotilailla on ilmennyt tahdosta riippumattomia lihasliikkeitä, kuten vapinaa ja lihasnykäyksiä, muutaman päivän sisällä lihaksensisäisen B₁₂-vitamiinihoidon aloittamisen jälkeen. Tarkkaa syytä tähän ei tiedetä. B₁₂-vitamiinin puutos itsessään voi aiheuttaa samankaltaisia oireita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisillä suurillakaan B₁₂-vitamiiniannoksilla ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia elimistöön.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anemialääkkeet; B₁₂-vitamiini (syanokobalamiini ja sen johdokset), ATC-koodi: B03BA03.

B₁₂-vitamiinia syntyy luonnossa ainoastaan mikro-organismeissa, ja B₁₂-vitamiinin hydroksokobalamiinimuotoa syntyy *Streptomyces*-lajien aineenvaihdunnan tuloksena. Hydroksokobalamiini muuttuu elimistössä kahdeksi koentsyymimuodoksi – metylikobalamiiniksi ja deoksiadenosyylikobalamiiniksi – jotka osallistuvat merkittävällä tavalla solujen kasvua ja jakautumista sääteleviin kemiallisiin reaktioihin. Soluissa B₁₂-vitamiinin tehtävät liittyvät nukleiinihappo-, DNA-, RNA-, proteiini- ja lipidisynteesiin sekä toisaalta hiilihydraattien ja lipidien hajottamiseen. B₁₂-vitamiinin puute voi johtaa kasvun hidastumiseen, kielen limakalvon muutoksiin, tulehduksiin, ripuliin sekä megaloblastianemiaan ja neuropatiaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu B₁₂-vitamiini imeytyy terminaalissa ileumissa aktiivisen kuljetusmekanismin avulla, jonka edellytyksenä on vitamiinin sitoutuminen mahalaukun parietaalisolujen tuottamaan kuljettajaproteiiniin (intrinsic factor). Pernisiöosi anemia johtuu atrofisen gastritiin aiheuttamasta intrinsic factorin puutteesta. Harvinaisessa Imerslund–Gräsbeckin taudissa B₁₂-vitamiini ei imeydy ohutsuoletta edes intrinsic factorin avulla. Suurilla oraalilla B₁₂-vitamiiniannoksilla imeytymistä tapahtuu hieman myös passiivisen diffuusion avulla.

Plasmassa B₁₂-vitamiini on pääasiassa sitoutuneena transkobalamiinikuljettajaproteiineihin, joita tunnetaan ainakin kolmea eri tyyppiä. Suurin osa parenteraalisesti annetusta hydroksokobalamiinista on sitoutuneena transkobalamiini II:een, joka kuljettaa vitamiinia nopeasti kudoksiin.

B₁₂-vitamiini varastoituu pääasiassa maksaan, erittyy sappeen ja imeytyy suurelta osin enterohepaattisen kierron kautta uudelleen. Dietäarisestä B₁₂-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
Natriumasetaattitrihydraatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Lasiampulli, 3 x 1 ml ja 5 x 1 ml. Yksi ampulli sisältää 1 ml:n liuosta. Ampulleissa on kaksi värirengasta: ylempi on tummansininen ja alempi ruskea.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lasiampulli avataan lineaarisesti kahdella kädellä. Ampullin runko-osasta pidetään kiinni vasemmalla kädellä, kaulaosasta oikealla kädellä ja oikean käden peukalolla painetaan hitaasti ampullissa olevaa sinistä pistettä. Tämä estää terävien lasireunoja ja lasinsirujen muodostumisen. Cohemin-injektionestettä annettaessa suositellaan suodatinneulan käyttöä lasinsirujen välttämiseksi.

Injektioneste vedetään ruiskuun suodatinneulalla. Tämän jälkeen neula vaihdetaan toiseen neulaan lihakseen antamista varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

41179

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cohemin 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller hydroxokobalaminacetat motsvarande 1 mg hydroxokobalamin.

Innehåller upp till 3,4 mg/ml natrium (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, röd lösning, pH 4,5–5,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Perniciös anemi och övriga sjukdomstillstånd som beror på B₁₂-vitaminbrist när oralt tillskott inte anses tillräckligt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och pediatrik population

I början av behandlingen 1 ampull (1 mg hydroxokobalamin) intramuskulärt med 2–3 dagars mellanrum under 2 veckor och därefter 1 ampull (1 mg) med 3–4 månaders mellanrum.

I svåra akuta fall med diagnosticerad eller misstänkt neuropati är underhållsbehandlingen initialt mer intensiv (1 mg varannan vecka 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.

Administreringsätt

Intramuskulär injektion

4.3 Kontraindikationer

- sällsynt överkänslighet mot injicerat B₁₂-vitamin (kobalamin)
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Produkten ska inte administreras intravenöst.

Kobalamin innehåller kobolt. Patienter som är överkänsliga mot kobolt kan få symptom (t.ex. rodnad och klåda på injektionsstället) av B₁₂-vitaminpreparat. Därför ska försiktighet iaktas (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

Nivåerna av serumkalium bör övervakas noggrant i början av behandlingen och eventuell hypokalemi ska beaktas (se avsnitt 4.8).

Användning av hydroxokobalamin rekommenderas inte förrän diagnosen har bekräftats, eftersom det kan maskera symptom associerade med andra bristtillstånd.

Patientens blodvärden och neurologiska status bör övervakas regelbundet.

Trombocytantalet bör övervakas under de första veckorna av användning hos patienter med megaloblastisk anemi för reaktiv trombocytos.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som fått kloramfenikol har uppvisat ett försvagat svar för behandling med B₁₂-vitamin (hydroxokobalamin).

Preventivpiller kan minska halten av B₁₂-vitamin i serumet.

De flesta antibiotika, metotrexat och pyrimetamin förvränger den mikrobiologiska bestämningen av folsyra och vitamin B₁₂.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

B₁₂-vitamin passerar moderkakan och utsöndras i människans bröstmjolk. Användning av B₁₂-vitamin (hydroxokobalamin) under graviditet eller amning har inga kända skadliga effekter för foster eller spädbarn. B₁₂-vitamin kan användas under graviditet och amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Immunsystemet

Anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock. Allergiska reaktioner inklusive hudreaktioner och angioödem. En överkänslighetsreaktion kan uppstå även efter långtidsbehandling.

Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk, känselstörningar som parestesi, tremor.

Magtarmkanalen

Illamående, kräkningar, diarré.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad
Utslag, exantem, akneiforma utslag och urtikaria.

Njur- och urinvägssjukdomar
Missfärgning av urin.

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället
Feber, yrsel, värmevallningar, frossa, sjukdomskänsla, lokal reaktion på injektionsstället, smärta och klåda.

Arytmier (till följd av hypokalemi) har upptäckts i början av behandlingen med B₁₂-vitamin (se avsnitt 4.4).

Reaktiv trombocytos kan inträffa under de första veckorna av behandlingen av megaloblastisk anemi.

Pediatrisk population

Hos vissa barnpatienter som lider av B₁₂-vitaminbrist har det förekommit ofrivilliga muskelrörelser, såsom darrning och muskelspasmer, inom några dagar efter att man börjat intramuskulär B₁₂-vitaminbehandling. Man vet inte exakt vad som orsakar detta. Brist på B₁₂-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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inte ens stora enstaka doser av B₁₂-vitamin har kända skadliga effekter på kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid anemier, vitamin B₁₂ (cyanokobalamin och analoger), ATC-kod: B03BA03.

B₁₂-vitamin produceras i naturen endast i mikroorganismer. Hydroxokobalaminformen av B₁₂-vitamin produceras som resultat av *Streptomyces*-arternas metabolism. Hydroxokobalamin omvandlas i kroppen till två koenzymtyper, till metylkobalamin och deoxyadenosylkobalamin, som deltar på ett signifikant sätt i kemiska reaktioner som reglerar cellernas tillväxt och delning. I celler är B₁₂-vitaminets uppgift kopplad till syntesen av nukleinsyror, DNA, RNA, proteiner och lipider samt å andra sidan till nedbrytningen av kolhydrater och lipider. Brist på B₁₂-vitamin kan leda till en långsammare tillväxt, förändringar i tungans slemhinna, inflammationer, diarré samt megaloblastisk anemi och neuropati.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat B₁₂-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 B₁₂-vitamin inte ens med hjälp av intrinsic factor från tunntarmen. Vid stora orala doser av B₁₂-vitamin sker lite absorption också med hjälp av passiv diffusion.

I plasman är B₁₂-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.

B₁₂-vitamin lagras huvudsakligen i levern, utsöndras i gallan och absorberas till stor del på nytt genom enterohepatiska kretsloppet. Endast en liten del av dietärt B₁₂-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 referenser om möjligtvis utförda prekliniska säkerhetsundersökningar med hydroxokobalamin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumacetattrihydrat
Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8°C). Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull, 3 x 1 ml och 5 x 1 ml. Ampullen innehåller 1 ml lösning. Ampullerna har två färgringar. Den övre är mörkblå och den nedre brun.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Glasampullen ska öppnas linjärt med två händer genom att hålla ampullkroppen med vänster hand och ampullskaftet med höger hand så att höger tumme långsamt trycker på en blå prick på ampullen. Detta förhindrar vassa glaskanter på ampullen och lösa glaspartiklar. Användning av en filternål rekommenderas vid administrering av Cohemin-injektionsvätska för att undvika eventuella glaspartiklar. Injektionslösningen dras in i en spruta med en filternål. Därefter ska nålen bytas till en annan nål för intramuskulär injektion.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41179

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.7.2024