

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cobalaxin, 1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 miligram cyjanokobalaminy (witaminy B<sub>12</sub>).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o średnicy 6 mm, marmurkowe (niejednolicie różowe) z ciemnymi i jasnymi kropkami.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> spowodowanego niedożywieniem,
- długotrwałe leczenie niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, na przykład z powodu zaburzeń wchłaniania,
- doustne leczenie niedokrwistości złośliwej i niedoboru witaminy B<sub>12</sub> z objawami neurologicznymi, po szybkiej normalizacji biomarkerów związanych z witaminą B<sub>12</sub> przy pozajelitowym podawaniu witaminy B<sub>12</sub>.

W przypadku pacjentów, u których konieczna jest szybka normalizacja biomarkerów związanych z witaminą B<sub>12</sub>, należy przeprowadzić leczenie za pomocą witaminy B<sub>12</sub> podawanej pozajelitowo do osiągnięcia stabilizacji.

Produkt leczniczy Cobalaxin jest wskazany do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

1 tabletki na dobę.

Jeśli wymagana jest szybka normalizacja biomarkerów związanych z witaminą B<sub>12</sub>, należy początkowo podawać witaminę B<sub>12</sub> pozajelitowo.

##### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Cobalaxin nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie zwykłego schematu dawkowania.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można stosować zwykle zalecane dawkowanie dla osób dorosłych. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek, produkt powinien być stosowany pod nadzorem lekarza. Należy regularnie kontrolować stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy i w razie potrzeby zmniejszać dawkę (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Dane dotyczące farmakokinetyki i doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Czas trwania leczenia*

W przypadku dobrej tolerancji, nie ma ograniczeń dotyczących czasu stosowania. Witamina B<sub>12</sub> podawana doustnie jest zwykle stosowana przez całe życie, pod warunkiem, że wykazana została jej odpowiednia absorpcja z jelita lub tak długo, jak utrzymuje się jej niedobór. W przypadku niedokrwistości złośliwej konieczna jest substytucja przez całe życie. Odpowiedź na leczenie musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4). Należy zasięgnąć opinii lekarza po miesiącu samodzielnego stosowania ze względu na konieczność monitorowania biomarkerów związanych z witaminą B<sub>12</sub> i możliwą konieczność modyfikacji dawkowania, przerwania albo zmiany leczenia.

#### Sposób podawania

Doustnie. Produkt leczniczy Cobalaxin najlepiej przyjmować na pusty żołądek. Tabletkę należy popić wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Cobalaxin nie należy stosować w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej, która jest wywołana wyłącznie niedoborem kwasu foliowego.

Produktu leczniczego Cobalaxin nie należy stosować u pacjentów, u których należy przeprowadzić detoksykację przy zatruciu cyjankami (np. u pacjentów z niedowidzeniem toksycznym lub pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego w niedokrwistości złośliwej). W takich przypadkach należy podać inną pochodną kobalaminy.

U pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, u których występuje ryzyko zaniku nerwu wzrokowego w chorobie Lebera, nie należy stosować cyjanokobalaminy w celu leczenia niedoboru witaminy B<sub>12</sub>.

Produktu leczniczego Cobalaxin nie wolno stosować u pacjentów z niedowidzeniem związanym z paleniem tytoniu lub alkoholizmem.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Na początku leczenia konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w celu ustalenia, czy występujący niedobór witaminy B<sub>12</sub> związany jest z dietą, czy też występuje przewlekła choroba zapalna jelit lub inne zaburzenie sugerujące niewystarczającą bierną dyfuzję witaminy B<sub>12</sub> z diety.

U pacjentów z hematologicznymi i neurologicznymi objawami niedoboru witaminy B<sub>12</sub> oraz w przypadkach, gdy wymagana jest szybka normalizacja biomarkerów związanych z witaminą B<sub>12</sub>, leczenie należy rozpocząć od pozajelitowego podawania cyjanokobalaminy do czasu normalizacji parametrów biochemicznych we krwi i ustąpienia objawów klinicznych.

Przebieg leczenia doustnego powinien być ściśle monitorowany (miesiąc po rozpoczęciu leczenia, następnie za 6 miesięcy, a następnie co rok). Należy regularnie kontrolować stężenie witaminy B<sub>12</sub> lub

kwasu metylomalonowego w osoczu oraz morfologię krwi w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Jeśli po upływie 1 miesiąca nie osiągnięto poprawy w zakresie leczenia niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, należy sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleceń terapeutycznych i w razie potrzeby dostosować dawkę cyjanokobalaminy lub sposób jej podawania.

Nadmiar kobalaminy jest częściowo wydalany przez nerki, dlatego w szczególności u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (wymagających dializy) może dojść do potencjalnego skumulowania witaminy B<sub>12</sub>. W celu utrzymania odpowiedniego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy wymagana jest regularna kontrola stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy i w razie potrzeby należy zmodyfikować schemat leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego. Niedobór folianów może osłabić odpowiedź terapeutyczną na leczenie witaminą B<sub>12</sub>. U takich pacjentów stosowanie produktu leczniczego Cobalaxin musi być połączone z leczeniem niedoboru kwasu foliowego.

#### Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Produkt leczniczy Cobalaxin zawiera kobalaminę, która ze względu na swój czerwony kolor może zakłócać wyniki laboratoryjnych badań kolorymetrycznych i spektrofotometrycznych.

Badanie oznaczania poziomu przeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a (IFA, ang. Intrinsic factor antibody): Wstępne podanie cyjanokobalaminy może powodować fałszywie dodatnie wyniki w kierunku przeciwciał IF, które są obecne we krwi u około 50% pacjentów z niedokrwistością złośliwą.

Jeśli są dostępne, należy zastosować alternatywne testy niepodatne na zakłócenia cyjanokobalaminą w przypadku podejrzenia wystąpienia interferencji. Zlecenie badań laboratoryjnych u pacjentów przyjmujących cyjanokobalaminę należy skonsultować z personelem laboratorium.

#### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cobalaxin nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych oraz nieodpowiednią dla tej grupy wiekowej dawkę.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> może być zmniejszone przez inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol), antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> (np. cymetydynę), kwas aminosalicylowy, kolchicynę, aminoglikozydy (np. neomycyna) i cholestyraminę. Stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy może być zmniejszone u pacjentów przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne i metforminę.

Chloramfenikol może osłabiać działanie witaminy B<sub>12</sub> w niedokrwistości.

Długotrwała ekspozycja na podtlenek azotu (gaz rozweselający N<sub>2</sub>O) może powodować czynnościowy niedobór witaminy B<sub>12</sub> i potencjalnie poważne neurologiczne reakcje niepożądane, nawet jeśli zapasy witaminy B<sub>12</sub> są prawidłowe.

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (olanzapina i risperidon) mogą wpływać na zmniejszenie stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy.

Istnieją doniesienia, że glikokortykosteroidy, takie jak prednizon, zwiększają wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> u pacjentów z niedokrwistością złośliwą.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dane na temat stosowania dużych dawek witaminy B<sub>12</sub> przez kobiety w ciąży są ograniczone. Dane z badań na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ witaminy B<sub>12</sub> na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane literaturowe wskazują, że niedobór witaminy B<sub>12</sub> u kobiet w ciąży wiąże się ze zwiększoną częstością występowania wad cewy nerwowej, rozszczepu podniebienia, przedwczesnego porodu, poronień i stanu przedrzucawkowego. Dane z badań na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ niedoboru witaminy B<sub>12</sub> na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W razie konieczności można rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Cobalaxin w okresie ciąży. Zalecane dobowe spożycie witaminy B<sub>12</sub> w okresie ciąży wynosi 4,5 µg/dobę.

#### Karmienie piersią

Witamina B<sub>12</sub> przenika do mleka matki, ale nie przewiduje się niekorzystnego wpływu na dzieci karmione piersią. Produkt leczniczy Cobalaxin może być stosowany w okresie karmienia piersią. Zalecane dobowe spożycie witaminy B<sub>12</sub> w okresie karmienia piersią wynosi 5 µg/dobę.

#### Płodność

Witamina B<sub>12</sub> jest konieczna do utrzymania męskiej płodności. Badania przeprowadzone na samcach szczurów na różnych etapach rozwoju ujawniły negatywny wpływ niedoboru witaminy B<sub>12</sub> na płodność (patrz punkt 5.3). Przy normalnych stężeniach endogennej witaminy B<sub>12</sub> w osoczu nie przewiduje się niekorzystnego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Cobalaxin nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane, sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz następującą częstością występowania:

bardzo często	(≥ 1/10)
często	(≥ 1/100 do < 1/10)
niezbyt często	(≥ 1/1 000 do < 1/100)
rzadko	(≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
bardzo rzadko	(< 10 000)
częstość nieznaną	(nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Częstość nieznaną
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Ciężkie reakcje nadwrażliwości, które mogą objawiać się pokrzywką, wysypką skórną lub świądem na dużych powierzchniach ciała	Trądzikopodobne zmiany skórne i pęcherze
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Reakcja anafilaktyczna, gorączka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Toksyczność ostra jest niska. Przedawkowanie zwykle nie powoduje żadnych objawów. Leczenie objawowe przedawkowania będzie konieczne tylko w wyjątkowych przypadkach.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; witamina B<sub>12</sub>, kod ATC: B03BA01

Witamina B<sub>12</sub> odgrywa ważną rolę w metabolizmie komórkowym, szczególnie w syntezie DNA, metylacji i metabolizmie mitochondriów.

Witamina B<sub>12</sub> jest konieczna do enzymatycznego przekształcania kwasu metylomalonowego w koenzym A i 5-metylotetrahydrofolianu w tetrahydrofolian. Ponadto, obok kwasu foliowego, witamina B<sub>12</sub> jako kofaktor enzymu syntazy metioninowej jest niezbędna do metylacji homocysteiny polegającej na przeniesieniu grupy metylowej z metylotetrahydrofolianu. Jest to reakcja konieczna do syntezy DNA i powstawania erytrocytów. W przypadku wystąpienia niedoborów witaminy B<sub>12</sub>, synteza DNA ulega zaburzeniu w wyniku czego powstają nieprawidłowe komórki – megaloblasty.

Organizm ludzki nie jest w stanie syntetyzować witaminy B<sub>12</sub> i musi ona zostać dostarczona z pożywieniem. Występuje naturalnie w produktach żywnościowych pochodzenia zwierzęcego, w tym w mięsie, drobiu, rybach, skorupiakach, jajach, mleku i innych produktach mlecznych. Witamina B<sub>12</sub> na ogół nie występuje w produktach roślinnych. Według aktualnych zaleceń dzienne zapotrzebowanie na witaminę B<sub>12</sub> przez dorosłych i osoby starsze waha się od 1,4 do 3 µg dziennie.

Przyczyną niedoboru witaminy B<sub>12</sub> może być niskie spożycie witaminy (na przykład przy stosowaniu diety wegetariańskiej, przewlekłym alkoholizmie), problemy autoimmunologiczne (niedokrwistość złośliwa i zespół Sjögrena), zespół złego wchłaniania kobalaminy z pożywienia (zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie błony śluzowej żołądka wywołane przez *Helicobacter pylori*), przebyta operacja (resekcja żołądka i jelita cienkiego), złe wchłanianie (zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, przewlekła zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia i achlorhydria), przyjmowanie doustnej antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej oraz ciąży, niedobór transkobalaminy II, a także przyjmowane leki (metformina, inhibitory pompy protonowej i antagonisty receptora histaminowego H<sub>2</sub>).

Niedobór witaminy B<sub>12</sub> objawia się anemią, neuropatią i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, a u osób starszych częściej prowadzi to do niespecyficznego zmęczenia lub złego samopoczucia. Ponadto, może wywołać łagodne objawy takie jak osłabienie, zmęczenie, utrata apetytu i masy ciała.

Objawy kliniczne deficytu witaminy B<sub>12</sub> występują zazwyczaj po 3–5 latach niewystarczającej podaży witaminy.

U pacjentów z niedoborem czynnika wewnętrznego, spowodowanym anemią, zaleca się początkowo podanie pozajelitowej postaci witaminy B<sub>12</sub>.

W przypadkach ciężkiego niedoboru preferowanym sposobem podawania jest podanie pozajelitowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Witamina B<sub>12</sub> jest wchłaniania w dwojaki sposób:

- Aktywne wchłanianie w jelicie cienkim poprzez czynnik wewnętrzny. Transport witaminy B<sub>12</sub> do tkanek następuje przez wiązanie z transkobalaminami, które są odpowiednikami substancji z grupy beta-globulin.
- Niezależnie od czynnika wewnętrznego, witamina może również przenikać do krwiobiegu poprzez bierną dyfuzję przez układ żołądkowo-jelitowy lub błony śluzowe. Około 1-2% doustnie podanej dawki przenika do krwi liniowo w sposób zależny od dawki. Z tego powodu, po podaniu dużych dawek doustnych (około 1 mg na dobę) zapewnione jest odpowiednie wchłanianie nawet u pacjentów pozbawionych czynnika wewnętrznego.

### Dystrybucja

Witamina B<sub>12</sub> ulega dystrybucji do wątroby, szpiku kostnego i innych tkanek, łącznie z łożyskiem, a także przenika do mleka kobiecego.

Aż do 90% zasobów jest obecnych w wątrobie, gdzie witamina przechowywana jest w postaci aktywnego koenzymu ze współczynnikiem wymiany od 0,5 do 0,8 µg na dobę. U zdrowych osób dorosłych stosujących dobrze zbilansowaną dietę, całkowite zasoby witaminy B<sub>12</sub> w organizmie wynoszą od 3 do 5 mg. Kliniczne objawy niedoboru witaminy B<sub>12</sub> zazwyczaj pojawiają się po 3 do 5 lat niewystarczającej podaży witaminy.

### Metabolizm

Cyjanokobalamina ulega decyjanacji w wątrobie, w wyniku czego powstaje kobalamina, aktywna postać cyjanokobalaminy. Po wchłonięciu do komórek, kobalamina jest uwalniana z kompleksu z jej transporterem - transkobalaminą II - do cytozolu, gdzie jest włączana do odpowiednich grup prostetycznych enzymów.

### Eliminacja

Witamina B<sub>12</sub> wydalana jest głównie z żółcią, a następnie ponownie wchłaniania poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe w ilości około 1 µg. Jeśli zdolność organizmu do magazynowania witaminy B<sub>12</sub> zostaje przekroczona w wyniku podawania dużych dawek, szczególnie w wyniku podawania pozajelitowego, część niewchłonięta wydalana jest z moczem.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój przed- i pourodzeniowy potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U noworodków szczurów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> stwierdzono zwiększoną częstość występowania wodogłowia i rozszczepu podniebienia. Dostępne dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski co do dokładnego czasu, w którym należy podawać witaminę B<sub>12</sub>, aby zapobiec nieprawidłowościom rozwojowym, ale witamina B<sub>12</sub> podawana ciężarnym samicom szczurów przed dwunastym dniem ciąży wydawała się zapobiegać rozwojowi wodogłowia.

U samców szczurów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> w osoczu, stwierdzono zmniejszenie masy jąder, liczby plemników i ruchliwości plemników. Zwiększyła się liczba zdegenerowanych plemników, a najądrza i prostata były zmniejszone. U nowonarodzonych samców szczurów, których matki były utrzymywane w czasie ciąży w stanie niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, w osoczu, można było zaobserwować apoptozę i aplazję nasieniowodów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Mannitol (E 421)  
Skrobia kukurydziana, żelowana  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy należy przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 30 lub 50 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „GALENA”  
ul. Dożynkowa 10  
52-311 Wrocław  
Polska  
Tel.: +48 71 71 06 201

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**