

 18. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cyanocobalamin "Glenmark", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32331

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanocobalamin "Glenmark"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg cyanocobalamin (vitamin B12).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder sunset yellow FCF (E 110) og 131,57 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lyserøde, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med ‘46’ på den ene side og ‘G’ på den anden side, ca. 7,8 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cyanocobalamin "Glenmark" er indiceret til voksne.

* Behandling af cobalaminmangel på grund af fejlernæring.
* Langtidsbehandling af cobalaminmangelsyndrom, f.eks. på grund af malabsorption.
* Oral behandling af perniciøs anæmi og vitamin b12-mangel med neurologiske symptomer, efter hurtig normalisering af tilknyttede B12-biomarkører med parenteralt administreret vitamin B12.

I tilfælde, hvor patienter har behov for hurtig normalisering af tilknyttede vitamin B12-biomarkører, bør der udføres en remissionsbehandling med parenteral administration af vitamin B12.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne (≥ 18 år)*

1 filmovertrukket tablet dagligt.

Hvis hurtig normalisering af tilknyttede vitamin b12-biomarkører er påkrævet, bør vitamin B12 indledningsvis indgives parenteralt.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data og ingen klinisk erfaring for patienter med nedsat leverfunktion. Sikkerheden og virkningen hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig. I tilfælde af svært nedsat nyrefunktion bør lægemidlet anvendes under opsyn af en læge. Vitamin B12-serumværdier bør kontrolleres regelmæssigt, og dosis reduceres om nødvendigt (se pkt. 4.4).

*Ældre patienter*

Administration af cyanocobalamin i de anbefalede doser er sikkert for ældre patienter med vitamin B12-mangel.

*Børn og unge (< 18 år)*

Cyanocobalamin "Glenmark" er ikke egnet til brug hos børn og unge (se pkt. 4.4).

Administration

Cyanocobalamin "Glenmark" er til oral anvendelse. Det bør tages mellem måltiderne med ½ glas vand.

*Behandlingsvarighed*

Hvis tolerabiliteten er god, er der ingen begrænsninger i forhold til behandlingsvarigheden. Oralt administreret vitamin B12 gives sædvanligvis som livslang behandling, forudsat at der er påvist tilstrækkelig vitaminabsorption fra tarmen eller så længe vitamin B12-mangel persisterer. I tilfælde af perniciøs anæmi er en livslang substitution obligatorisk. Behandlingsresponset skal overvåges regelmæssigt (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hos patienter, der skal gennemgå cyanidafgiftning.
* Lebers hereditære synsnerveatrofi.
* Tobaks- og alkohol amblyopi.
* Tropisk ataktisk neuropati.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der bør stilles en differentialdiagnose ved behandlingens start for at afgøre, om der foreligger kostrelateret vitamin B12-mangel, eller om der foreligger kronisk inflammatorisk tarmsygdom eller en anden lidelse, der tyder på utilstrækkelig passiv diffusion af vitamin B12 fra kosten.

Hos patienter med hæmatologiske og neurologiske symptomer på vitamin B12-mangel, og i tilfælde hvor hurtig normalisering af de tilknyttede vitamin B12-biomarkører er påkrævet, bør behandlingen startes med parenteral administration af cyanocobalamin, indtil de biokemiske blodværdier normaliseres, og indtil de kliniske symptomer er aftaget.

Det terapeutiske respons på oral behandling skal overvåges nøje (f.eks. efter 7 dage, derefter månedligt, derefter halvårligt, derefter årligt). Plasmaniveauerne af vitamin B12 eller methylmalonsyre og blodtælling bør overvåges regelmæssigt for at vurdere behandlingsresponset. Hvis vitamin B12-manglen stadig er dårligt kontrolleret efter 1 måned, skal patientens compliance til behandlingen undersøges, og dosis af cyanocobalamin eller administrationsmetoden skal om nødvendigt justeres.

Da overskydende cobalamin delvist udskilles via nyrerne, kan vitamin B12 potentielt akkumuleres, især hos patienter med terminalt nyresvigt (der kræver dialyse). For at opretholde tilstrækkelige serumkoncentrationer af vitamin B12, bør vitamin B12-serumkoncentrationer kontrolleres regelmæssigt, og behandlingsplanen bør om nødvendigt justeres.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med samtidig folsyremangel. Folatmangel kan reducere det terapeutiske respons på behandlingen med vitamin B12. Brug af Cyanocobalamin "Glenmark" til sådanne patienter skal ledsages af behandling af folatmangel.

*Pædiatrisk population*

Cyanocobalamin "Glenmark" er ikke egnet til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelige kliniske data, og dosis er uegnet.

Dette lægemiddel indeholder 131,57 mg lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, galactoseintolerans, galactosæmi eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder sunset yellow FCF (E 110). Kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Aminoglycosider, aminosalicylsyre, antiepileptika, biguanider (f.eks. metformin), chloramphenicol, colestyramin, colchicin, glukokortikoider, kaliumsalte, methyldopa og syreneutraliserende lægemidler (f.eks. omeprazol og cimetidin) kan reducere optagelsen af vitamin B12 fra mave-tarm-kanalen. Anæstesi med dinitrogenoxid hæmmer methionin­syntase og L-methylmalonyl-CoA-mutase og giver mangelsymptomer på trods af vitamin B12-serumkoncentrationer i normalområdet, antipsykotika (såsom olanzapin og risperidon) kan reducere vitamin-serumniveauerne. Dog er den kliniske relevans af mange af disse interaktioner sandsynligvis lille.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er kun begrænsede data fra anvendelse af høje doser vitamin B12 til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Tilgængelige data fra gravide kvinder med vitamin B12-mangel var forbundet med et øget antal tilfælde af neuralrørsdefekter, ganespalte, for tidlig fødsel, abort og præeklampsi. Dyrestudier hos rotter med vitamin B12-mangel påviste reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det anbefalede daglige vitamin B12-indtag under graviditet og amning er 4,5 og 5 mikrogram/dag. Brug af Cyanocobalamin "Glenmark" under graviditet kan om nødvendigt overvejes.

Cyanocobalamin "Glenmark" bør ikke anvendes til behandling af megaloblastær anæmi, der udelukkende er forårsaget af folatmangel, under graviditet.

*Amning*

Vitamin B12 udskilles i modermælken. Der forventes ingen bivirkninger hos nyfødte/børn, der ammes. Cyanocobalamin "Glenmark" kan anvendes under amning.

*Fertilitet*

Vitamin B12 er nødvendigt for at opretholde mandlig fertilitet. Data fra studier hos hanrotter med vitamin B12-mangel på forskellige udviklingsstadier havde en negativ indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

Der forventes ingen bivirkninger på fertiliteten ved normale endogene vitamin B12-plasmakoncentrationer.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Cyanocobalamin "Glenmark" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid ingen relevante tilgængelige data.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende hyppigheder anvendes til at vurdere bivirkninger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse/foretrukken terminologi** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| **Immunsystemet** | Sjælden | Anafylaksi. Feber. |
| **Hud og subkutane væv** | Sjælden | Urticaria. Eksantem. Akneiformt udslæt. Eksematøst udslæt. Allergiske reaktioner herunder hudreaktioner og angioødem. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet:

Lav akut toksicitet.

Symptomer:

Ikke forventeligt, selv ved meget høje doser.

Behandling:

Det er sandsynligvis ikke nødvendigt.

(Symptomatisk i undtagelsestilfælde).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vitamin B12 (cyanocobalamin), ATC-kode: B03BA01.

Vitamin B12 er essentielt for mennesker og er især aktivt i to vigtige enzymsystemer. Den adenosylerede form er en cofaktor af mitokondrieenzymet methylmalonyl-CoA-mutase. Denne reaktion er vigtig for normal fedtsyremetabolisme. Den methylerede form af vitamin B12 er en cofaktor for methioninsyntetase og dermed essentiel for normal celledeling. Mangel på methylcobalamin menes også at stå bag demyeliniseringen, der ses ved vitamin B12-mangel. En lidelse i dette system fører til unormal DNA-metabolisme med symptomer fra primære organer med hurtig celledeling, såsom knoglemarv og slimhinder. Undersøgelser har vist, at en mangel på den methylerende form er ledsaget af neurologiske skader.

Vitamin B12-mangel er klinisk genkendelig ved indvirkningen på både det hæmatopoietiske system og nervesystemet. Følsomheden af det hæmatopoietiske system er relateret til dets høje celleomsætningshastighed. Utilstrækkelig forsyning af vitamin B12 resulterer i, at DNA-replikationen bliver meget abnorm. Mangel kan skyldes medfødt eller erhvervet defekt relateret til følgende: (1) utilstrækkelig forsyning via kosten; (2) utilstrækkelig sekretion af intrinsic factor; (3) sygdom i tyndtarmen, gastrektomi etc.; (4) medfødt mangel på transcobalamin II; (5) hurtig depletering af leverdepoter ved interferens med reabsorption af vitamin B12 udskilt i galde; (6) forekomst af unormale mængder af transcobalamin I og II i plasma; (7) normal transport ind i celler og en tilstrækkelig forsyning af folsyre; (8) aldring; (9) langtidsbehandling med histamin H2-receptorantagonister eller protonpumpehæmmere.

Langvarig nedsat eller manglende vitamin B12-absorption fører til mangelsymptomer, når plasmaniveauet falder til under 200 pg/ml. Hæmatologisk er der ændringer i blodbilledet i form af megaloblastær anæmi. Neurologiske mangler manifesterer sig i det perifere nervesystem og centralnervesystem. Tegn på polyneuropati kan kombineres med læsioner i de lange rygmarvskanaler og med psykiske lidelser. Patienter med mangelsymptomer udviser normalt ukarakteristiske symptomer, f.eks. træthed og bleghed, snurren i hænder og fødder, ustabil gang og nedsat fysisk resiliens. Symptomer forårsaget af vitamin B12-mangel kan kun afhjælpes ved at indtage vitamin B12. I tilfælde af alvorlig mangel er den foretrukne administrationsmetode parenteral administration. I dag vides det med sikkerhed, at en vellykket vedligeholdelsesbehandling af vitamin B12-mangelsymptomer kan udføres med høje orale doser (1.000 mikrogram/dag). Til behandlingsmæssige formål anvendes vitamin B12 i form af cyanocobalamin og/eller hydroxocobalamin eller hydroxocobalamin­acetat. Disse to former repræsenterer "prodrugs", som omdannes i organismen til de virksomme former, dvs. methyl- og 5-adenosyl-cobalamin. Mennesker er ikke i stand til selv at syntetisere vitamin B12 og skal have vitaminet gennem kosten. Lever, nyre, hjerte, fisk, østers, mælk, æggeblomme og skært kød er kendt som vitamin B12-holdige produkter. Vitamin B12 optages hovedsageligt i tyndtarmen. Der kendes to absorptionsmekanismer, en aktiv, hvor vitamin B12 kombineres med intrinsic factor, som er et glykoprotein, der dannes i maven, og dermed forårsager absorption, og en passiv absorptionsvej, som ved mangel af intrinsic factor, sikrer absorptionen af høje oralt administrerede doser. Kun den mængde vitamin B12, som er nødvendig for at dække det daglige behov, bibeholdes i kroppen. Ifølge EFSA svarer det daglige behov for vitamin B12 hos raske voksne personer til 4 µg.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Oralt administreret cyanocobalamin absorberes gennem passiv diffusion i tolvfingertarmen og tyndtarmen selv uden tilstedeværelsen af intrinsic factor. Transporten af vitamin B12 til vævet sker gennem akkumulering af transcobalaminer, som er stoffer fra serien af plasma-beta-globuliner. Vitaminet kan også trænge ind i blodbanen gennem passiv diffusion via mave-tarm-kanalen eller slimhinderne, uden tilstedeværelse af intrinsic factor. Omkring 1-3 % af de indtagne orale mængder når blodet, hvor den optagne mængde stiger proportionalt med den indtagne mængde. Dette betyder, at når der administreres høje orale doser (≥ 1.000 mikrogram/dag), er der tilstrækkelig absorption selv hos patienter med mangel på intrinsic factor. I tilfælde af tydelig vitamin B12-mangel bør parenteral behandling foretrækkes for hurtigere remission og fyldning af leverdepoter.

*Fordeling*

Vitamin B12 fordeles i leveren, knoglemarven og andre væv, herunder placenta. Op til 90 % af kroppens lagre findes i leveren, hvor vitaminet lagres som et aktivt coenzym. Hos raske voksne med en afbalanceret kost er det samlede lager af vitamin B12 i kroppen omkring 3 til 5 mg. Det tager normalt 3 til 5 år, før der opstår kliniske tegn på vitamin B12-mangel. Vitamin B12 fordeles også i mælken hos ammende kvinder.

*Biotransformation*

Cyanocobalamin metaboliseres til adenosylcobalamin og methylcobalamin; disse metabolitter er biologisk aktive. Mængden af vitamin B12, der skal bruges for at dække det daglige behov, er meget lav (omkring 1 mikrogram), omsætningshastigheden er omkring 2,5 mikrogram.

*Elimination*

Vitamin B12 udskilles hovedsageligt via galden, og op til 1 mikrogram reabsorberes via det enterohepatiske kredsløb. Hvis kroppens opbevaringskapacitet overskrides af høje doser, især ved parenteral administration, udskilles den overskydende mængde i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data fra publiceret litteratur viser ingen speciel risiko for mennesker ved brug af den anbefalede daglige dosis vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerheds­farmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Data fra dyrestudier viste ikke reproduktionstoksicitet i forbindelse med vitamin B12-indtag.

Der blev set øget forekomst af hydrocephalus og ganespalte hos nyfødte rotter med vitamin B12-mangel.

Vitamin B12 administreret til drægtige rotter før den tolvte dag af drægtighedsperioden virkede til at forhindre udviklingen af hydrocephalus.

Der er ingen tilgængelige præ- og postnatale udviklingsstudier med vitamin B12.

Hanrotter med mangelfulde vitamin B12‑plasmaniveauer havde lavere testikelvægt, sædtal og sædmigration. Antallet af degenererede sædceller blev forøget, og der blev set atrofi af epididymis og prostata. Der blev observeret apoptose af sædlederen og aplasi af spermatider hos nyfødte hanrotter født af mødre, der havde mangelfulde vitamin B12-plasmakoncentrationer under graviditeten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Propylenglycol (E 1521)

Carmin (E 120)

Jernoxid (E 172)

Sunset yellow FCF (E 110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder

Opbevaringstid efter åbning:

HDPE-beholder 30 tabletter: 30 dage

HDPE-beholder 50 tabletter: 50 dage

HDPE-beholder 100 tabletter: 100 dage

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blistere: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Beholdere: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning:

198 mm klar PVC/60 gram pr. kvadratmeter PVDC – 0,025 × 192 mm glat Alu-blister pakket i æsker indeholdende 30, 50 og 100 filmovertrukne tabletter.

Beholderpakning:

HDPE-beholder forseglet med en børnesikret polypropylenlukning med varmeinduceret forsegling pakket i en æske indeholdende 30, 50 og 100 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder indeholdende en silicagel-pose som tørremiddel og med en børnesikret polypropylenlukning med varmeinduceret forsegling pakket i en æske indeholdende 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65471

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-